

**Querschnitt- und Längsschnittstudie
zur Erfassung sonographischer Parameter am Os Kalkaneus
von Patienten mit Mukoviszidose**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Daniela Ibrahim

geboren am 30.September 1975 in Hof/Saale

Erster Gutachter: Prof. Dr. med. Felix. Zintl,
Direktor der Universitätskinderklinik, FSU Jena

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Hans-Joachim Mentzel,
Kinderradiologie Institut für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie Universitätsklinikum Jena

Dritter Gutachter: Chefarzt PD Dr. med. habil. Ansgar Malich,
Südharz Krankenhaus Nordhausen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.06.2010

1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit entstand in Zusammenarbeit zwischen der Kinderklinik und der Kinderradiologie der Friedrich–Schiller-Universität Jena.

Mukoviszidose (zystische Fibrose/CF) ist die häufigste lebensbegrenzende Stoffwechselerkrankung der weißen Bevölkerung. Die Therapiemöglichkeiten haben sich in den letzten Jahren zunehmend gebessert, so dass immer mehr Mukoviszidosepatienten das Erwachsenenalter (aktuelle Lebenserwartung in Deutschland 50% > 37 Jahre) erreichen. Zahlreiche Probleme ergeben sich als Konsequenz dieser gesteigerten Lebenserwartung, unter anderem auch eine erniedrigte Knochendichte (bone mineral density/BMD).

Die üblichen Meßmethoden der Knochendichte, wie beispielsweise die Dual Energy X Ray Absorptiometry (DXA) und die Quantitative Computertomographie (QCT), weisen vor allem bei regelmäßigen Untersuchungen einige Nachteile wie Strahlenbelastung, die Nicht-Unterscheidbarkeit von kortikalem und spongiösem Knochen (DXA) und einen teilweise erheblichen Kostenfaktor auf.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung der klinischen Bedeutung der mit quantitativem Ultraschall erfassten Knochenparameter (BUA und SOS) bei CF-Patienten.

Hierzu wurde die Arbeit grundlegend in zwei Querschnittstudien mit Erfassung von Knochenstoffwechsel-Parametern und klinischen Parametern gegliedert. Zusätzlich wurde eine Längsschnittstudie durchgeführt. Bei dieser wurden sonographische Werte über einen Zeitraum von bis zu 7 Jahren wiederholt gemessen.

Unsere Querschnittstudie zeigt, dass Parameter des quantitativen Ultraschalls bei CF-Patienten häufiger reduziert sind als bei gesunden Personen. Dies entspricht den Resultaten anderer Studien bei CF-Patienten, bei denen die Knochendichte mit der DXA ermittelt wurde bzw. quantitative Ultraschallparameter bestimmt wurden.

Bei den juvenilen CF-Patienten wurden bei allen SOS Ergebnissen häufiger erniedrigte Werte < -1 SD (alters- 39%, grössen- 39%, gewichtbezogen 43%) als bei den adulten Patienten (alters- 23%, grössen- 15%, gewichtbezogen 15%) registriert. Dies könnte möglicherweise bei Kindern und Jugendlichen mit Zystischer Fibrose durch eine verspätete Pubertät zu erklären sein.

Einschränkend sollte erwähnt werden, dass bei dieser Studie ein lokales Referenzkollektiv für Erwachsene fehlt. Das heißt, die Messungen der Patienten über 18 Jahren, wurden mit denjenigen der 18-jährigen gesunden Altersgenossen verglichen.

Analog zu den Studienergebnissen anderer Autoren fand sich auch in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen den quantitativen Ultraschallparametern und den Parametern des Knochenmetabolismus (Calcium, 25-OHD, 1,25-OHD, Ostase). Es konnte aber ein signifikanter Einfluss der systemischen Steroid-Dauertherapie auf beide Ultraschallparameter adulter Patienten nachgewiesen werden. Dies ist kongruent zu den Ergebnissen anderer Untersuchungen.

An zahlreichen Untersuchungen über die CF ist festzuhalten, dass mit der Zunahme des Krankheitsschweregrades eine fortschreitende Reduktion der Knochendichte einhergeht. Dies kann durch unsere Ergebnisse der Querschnittstudien bestätigt werden.

In der Längsschnittstudie kam es bei einer Beobachtungsdauer über 48 Monaten, sowohl bei juvenilen als auch adulten Patienten, zur Abnahme der BUA- und SOS-Werte. Dies entspricht anderen Studien. Es fanden sich, im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Studien, keine signifikanten Korrelationen zu klinischen oder paraklinischen Parametern. Insgesamt ist bei den Ergebnissen der Längsschnittstudie die im Vergleich zu den Querschnittstudien kleinere Stichprobengröße zu berücksichtigen. Zusätzlich können bei Längsschnittstudien verschiedene weitere Faktoren (z.B. durchgeführte Therapien, Lebensumstände) einen Einfluss haben, die bei unserer Studie nicht in die Berechnungen mit aufgenommen werden konnten. Die Ergebnisse der Längsschnittstudie sind somit nicht geeignet, zur Klärung der Hauptfrage der Arbeit beizutragen.

Da sich bei den Ergebnissen unserer Querschnittstudien mit Ultraschallparametern größtenteils dieselben Zusammenhänge aufzeigen lassen wie bei der Abschätzung der Knochendichte mit der DXA, lässt sich schlussfolgern, dass Ultraschallmessungen eine Ergänzung zur klassischen Knochendichtemessung darstellen können z.B. als Screeningverfahren geeignet sind.

Ergibt sich in Kombination zu anderen klinischen und paraklinischen Parametern die Notwendigkeit zur weiteren Diagnostik, können Standardverfahren wie DXA oder QCT durchgeführt werden. Das Bestreben ist es, eine auf einer guten Diagnostik basierende, adäquate Behandlung zu ermöglichen und gleichzeitig die Belastung für den einzelnen Patienten so gering wie möglich zu halten. Dazu können Ultraschallverfahren eine wertvolle Hilfe leisten.

2 Einleitung

2.1 Mukoviszidose

Die Mukoviszidose (zystische Fibrose/CF) ist die häufigste lebensbegrenzende Stoffwechselerkrankung der weißen Bevölkerung. Die Genträgerfrequenz (Heterozygotie) an klinisch asymptomatischen Genträgern beträgt in europäischen Populationen 1:20 bis 1:30.

Bei Afrikanern wird die Genträgerfrequenz auf 1:20 bis 1:60 und bei Asiaten auf 1:200 bis 1:400 geschätzt (Lindemann et al. 2004).

Die Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt und durch Mutationen im „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“- (CFTR-) Gen ausgelöst. Das 230 Kb große CFTR Gen ist in der Bande 7q31.2, auf dem langen Arm des Chromosoms 7 lokalisiert (Tsui et al. 1985).

Über 1500 Mutationen sind bisher auf dem CF-Gen identifiziert worden. Bei der in Mittel- und Nordeuropa häufigsten Mutation fehlt an Position 508 die Kodierung für Phenylalanin (F508del).

Dem CFTR werden zahlreiche Funktionen zugeschrieben. Hier sind bisher vor allem die Auswirkungen des Basisdefekts auf den epithelialen Elektrolyttransport untersucht worden.

Ein fehlendes oder defektes CFTR vermindert die Chloridpermeabilität epithelialer Zellmembranen. Somit dicken seromuköse oder muköse Sekrete ein, verlegen und verstopfen die Ausführungsgänge exokriner Drüsen, der Lunge, des Pankreas und des biliären Systems. Neben diesen Organen können auch weitere Organe wie der Darm oder der männliche Genitaltrakt betroffen sein.

2.1.1 Historischer Rückblick

Durch Mutationsfrequenzanalysen ist erkennbar, dass die Mukoviszidose eine alte Krankheit ist (Dockter et al. 2004). Erste Mutationen dürften im Jungpaläolithikum vor der letzten Eiszeit aufgetreten sein, aber erst ab unserem Jahrhundert wurde die Mukoviszidose als eigenständige Krankheit beschrieben und definiert.

In einem alten Schweizer Kinderlied heißt es, „dass das Kind bald wieder stirbt, dessen Stirn beim Küssen salzig schmeckt“ (Rochholz 1857). Landsteiner beschrieb in einer Veröffentlichung 1905 erstmals die für die Mukoviszidose typische Pankreashistologie.

Die erste Beschreibung der Krankheit unter dem Namen „Zystische Pankreasfibromatose mit Bronchiektasien“ erfolgte 1936 durch Fanconi, Uehlinger und Knauer.

Andersen erkannte 1938 die Assoziation zwischen rezidivierenden Lungenentzündungen und fibrozystischen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse. Er bemerkte die häufige Koinzidenz dieser Symptome mit der Anamnese des Mekoniumileus beim Neugeborenen. Dies wurde unter dem Titel „Fibrocystic disease of the pancreas“ veröffentlicht und legte damit den Grundstein für die Namensgebung. 1945 berichtete Farber von der klebrig-zähflüssigen Natur der Sekrete exokriner Drüsen bei der zystischen Fibrose. Dies ist auch aus der für den deutschen Sprachgebrauch üblichen Bezeichnung Mukoviszidose ersichtlich, da „mucus“ lateinisch Schleim bedeutet und „viscosus“ mit zäh übersetzt werden kann. Di Sant’Agnese, Darling, Perera und Shea entdeckten 1953 den erhöhten Kochsalzgehalt im Schweiß. Durch Tsui et al. wurde 1985 das CF-Gen auf dem Chromosom 7 lokalisiert (Tsui et al. 1985). Schließlich gelang 1990 einer amerikanisch-kanadischen Forschergruppe (Collins, Riordan et Tsui) die Identifikation des zystischen Fibrose Gens CFTR (chromosomale Lokalisation 7q 31,2).

2.1.2 Diagnosestellung der Mukoviszidose

Die Diagnosestellung der Mukoviszidose erfolgt in der Regel im Kindesalter, bei etwas mehr als der Hälfte aller CF Kinder im ersten Lebensjahr. Dabei ist der Nachweis des erhöhten Gehaltes von Chloridionen im Schweiß der wichtigste Test zum Beweis der Mukoviszidose. Bei jungen pankreasinsuffizienten Säuglingen stehen gehäuft Durchfälle und Gedeihstörungen im Vordergrund. Daneben ist der Mekoniumileus im Neugeborenenalter (9,9%) häufig die erste Manifestation der Mukoviszidose. Im Jahr 2002 führten folgende Symptome in 81 Fällen zur Diagnose der zystischen Fibrose (Lindemann et al. 2004).

Bei 21% der Betroffenen zeigten sich bei der Diagnosestellung nur gastrointestinale Symptome, bei 9,9% nur pulmonale Symptome und bei 24,7% gastrointestinale und pulmonale Symptome. Circa 6% aller Erstdiagnosen werden erst nach dem 18. Lebensjahr anhand klinischer Symptome und in der Regel mit bereits manifesten Organschäden identifiziert.

Das mittlere Alter der Diagnosestellung lag in Deutschland im Jahr 2002 bei 4,1 Jahren. Die Methoden zur Diagnosesicherung werden im Folgenden dargestellt.

2.1.2.1 Iontophorese

Durch den Nachweis erhöhter Chlorid-Konzentrationen im Schweiß (Schweißtest) kann der Verdacht der Mukoviszidose bestätigt werden. Die dabei zuverlässigste Bestimmungsmethode stellt derzeit die Pilocarpin-Iontophorese dar.

Bei Gesunden liegen die Konzentrationen von Chlorid im Schweiß unter 30 mmol/l. Werte zwischen 30 bis 60 mmol/l werden als grenzwertig eingeschätzt. Chloridwerte über 60 mmol/l im Schweiß gelten als pathologisch. Zur Diagnosesicherung ist die dreifache Bestimmung aus unterschiedlichen Schweißstimulationen erforderlich.

2.1.2.2 Transepitheliale Potentialdifferenzmessung

Besteht trotz drittem normalem Schweißtest klinisch der Verdacht auf eine Mukoviszidose, kann die Diagnostik erweitert werden und die Durchführung einer transepithelialen Potenzialdifferenzmessung von Nutzen sein. Störungen der Chlorid- und Natriumpermeabilität der Zellen führen zur charakteristischen Änderung der Membranpotentiale, die zur Diagnosesicherung beitragen können.

2.1.2.3 Genanalyse

Die sicherste Diagnosestellung stellt die molekulargenetische Analyse des Genotyps mit Gensonden (PCR-Methode) dar. Mittlerweile können in Deutschland über 1300 verschiedene Mutationen nachgewiesen werden, bei denen in 70-75% der Fälle die Mutation Delta F 508 vorherrschend ist.

2.1.3 Klinik der Mukoviszidose

Ebenso variantenreich wie der Genotyp ist das klinische Erscheinungsbild der Mukoviszidose (Tab.2.1). Dabei zeigt sich eine nur geringe Korrelation des Zeitpunktes der Erstmanifestation einzelner Symptome und des Genotyps (Johansen et al. 1991, Kerem et al. 1989, Santis et al. 1990). Beispielsweise bewirkt der Defekt des CFTR am Bronchialepithel eine Imbalance in der natriumassoziierten Reabsorption und der chloridassoziierten Sekretion von Wasser. Das Ergebnis ist ein zu visköser Schleim auf den respiratorischen Epithelzellen und eine Dysfunktion des epithelialen Zilienapparates. Da hiermit die Selbstreinigung des Bronchialepithels gestört ist, siedeln sich leicht Bakterien wie *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Burkholderia cepacia* an (Pier 1985).

Eine früh beginnende Besiedelung, insbesondere bei Kindern unter 2 Jahren, ist mit einer signifikant erhöhten Morbidität verbunden. Bei Kindern unter 5 Jahren ist bereits in etwa 30% der Fälle, bei Patienten zwischen 10 und 15 Jahren in etwa 75% und bei über 20-Jährigen in über 90%, eine *Pseudomonas aeruginosa* Besiedelung nachweisbar (Bauernfeind et al. 1997). Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz von *Pseudomonas aeruginosa* Besiedlungen kontinuierlich an (Stern et Wiedemann 2000). Eine Dauerbesiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* ist bei CF-Patienten in der Regel mit einer erheblichen Zunahme der chronischen Inflammation und einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert (Abman et al. 1991). Die erregerassoziierte Inflammation führt zur fortschreitenden Zerstörung des Bronchialsystems und der Lunge, so dass im Verlauf die Funktion des Gasaustausches nicht mehr gewährleistet ist. Aufgrund der rezidivierenden Infektionen mit bronchialer Entzündung und Schleimretention zeigt die Lungenfunktion das Bild einer obstruktiven Ventilationsstörung mit Abfall der expiratorischen Flussgeschwindigkeiten, Erhöhung des Atemwegswiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens.

Zusätzlich manifestieren sich gastrointestinale Symptome häufig frühzeitig. Dazu gehört der oft zur Diagnosestellung führende Mekoniumileus des Neugeborenen, oder die Zeichen einer Maldigestion mit persistierenden Durchfällen und Mangelgedeihen trotz umfangreicher Nahrungsaufnahme. Auch in der Adoleszenz kann es zu Ileuszuständen kommen, die früher als Mekoniumileusäquivalent und heute als Distales Intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS) bezeichnet werden.

Daneben kommt es in der Regel zu Obstruktion der Pankreasgänge mit exokriner Insuffizienz im Sinne von Maldigestion, Steatorrhoe, Gedeihstörung und Gewichtsabnahme. Ebenso wird im weiteren Verlauf häufig (5-15%) eine endokrine Insuffizienz des Pankreas mit Diabetes mellitus beobachtet. Zusätzlich kann es durch Gallengangsverlegung zu Gallensteinen, Mikrogallenblase, Gallenwegsentzündungen, Leberzirrhose und Pfortaderhochdruck kommen.

Aus der Kombination aller Organsymptome in jeweils differenter Ausprägung resultiert letztlich das interindividuell sehr variable Krankheitsbild der Zystischen Fibrose (Tab.2.1).

**Tab.2.1: Organmanifestationen bei zystischer Fibrose (frei nach Schulte-Spranger:
Lehrbuch der Kinderheilkunde, 1993)**

Organ	Pathologie und Klinik	Vermutete Ursache	Zeitpunkt des Auftretens
LUNGE	schwere chronische Bronchitis rezidivierende Pneumonien mit Ausbildung von Bronchiektasen Pneumothorax	Sekretbeschaffenheit Superinfektion	Säuglingsalter oder später sehr variabel Adoleszenz
LEBER	grobknotige, biliäre Zirrhose portale Hypertension	Störung der Gallensäure- Sekretion	Kindesalter oder später
PANKREAS	zystische Degeneration und Fibrose oder Lipomatose Maldigestion Diabetes mellitus	Elektrolyttransportstörung	Säuglingsalter, oft schon intrauterin 10% nicht betroffen Adoleszenz
SCHWEISSDRÜSEN	hyponatriämische Dehydratation	Elektrolyttransportstörung	Säuglingsalter
VAS DEFERENS	Azoospermie, Sterilität	unbekannt	intrauterin
NNH	Chronische Rhinosinusitis	Sekretbeschaffenheit	Kindesalter
DÜNNDARM	Mekoniumileus Mekoniumileus Äquivalent (DIOS)	Sekretbeschaffenheit	
DICKDARM	Rektumprolaps	Maldigestion	Säuglingsalter

2.1.4 Therapie der Mukoviszidose

Die Behandlung der Mukoviszidose umfasst im Wesentlichen vier Therapiesäulen gegen Pneumopathie und Malabsorption. Diese bestehen aus:

1. Inhalationstherapie mit Beta-2- Mimetika, Mukolytika und teils inhalativen Steroiden
2. Antibiotikatherapie: oral, inhalativ oder intravenös
3. Physiotherapie und Sport zur Mobilisation des zähen eitrigen Bronchialschleimes
4. Hyperalimentation mit hochkalorischer Kost, Pankreasenzym- und Vitamin-substitution.

Seit der Identifikation des Genproduktes (CFTR) wird ebenfalls intensiv an molekularen Strategien zur kausalen Therapie der Erkrankung gearbeitet (Alton et Geddes 1995, Collins 1992, Howard et al. 1996). Eine vollständige Heilung durch Gentherapie ist jedoch derzeit nicht absehbar (Dockter et al. 2004).

2.2 Knochenstoffwechsel

2.2.1 Allgemeines zum Knochengewebe

Knochenstruktur

Das adulte Skelett setzt sich histologisch aus zwei Knochenformen zusammen, dem

1. kortikalen oder kompakten Knochen und dem
2. spongiösen oder trabekulären Knochen.

An der Knochenmasse des Skeletts ist die Kompakta mit 80% vertreten, die verbleibenden 20% entfallen auf die Spongiosa (von Werder et Schulz 1991).

Grundbaustein der Kompakta ist das Osteon bzw. Havers System, das aus konzentrisch geschichteten Knochenlamellen (Havers-Lamellen) besteht, die um einen zentralen Kanal (Havers-Kanal) angeordnet sind. Jede zylindrische Lamelle eines Osteons trägt einen Besatz aus regelmäßig angeordneten Osteozyten, die über Fortsätze miteinander kommunizieren.

Die Spongiosa ist ein Schwammwerk aus einander überschneidenden, gebogenen Plättchen und Röhrchen. In dieser sind die Osteozyten in konzentrischen Lagen in einem gut ausgebildeten Kanälchensystem angeordnet.

Zytologie des Knochens

Bei der Bildung des Knochengewebes sind folgende Zellen und Strukturen wichtig:

Osteoblasten, das Osteoid, Osteozyten und Osteoklasten.

Osteoblasten synthetisieren die organischen Bestandteile der Knochengrundsubstanz (Kollagen, Proteoglykane, Glykoproteine) (Schmolke 2001). Abstammend von pluripotenten Mesenchymzellen sind sie an der Knochenoberfläche, sowie im Periost, als auch im Endost zu finden (Wolf et al. 1982). Sie besitzen einen Kern und synthetisieren das Enzym alkalische Phosphatase.

Stehen die Zellen mit der Knochengrundsubstanz in Verbindung, so werden Syntheseprodukte abgegeben und Matrixvesikel abgeschnürt. Die dadurch entstehende noch nicht verkalkte Grundsubstanz wird als Osteoid (Vorknochen) bezeichnet (Junqueira et Carneiro 1996).

Aus 10% der Osteoblasten gehen Osteozyten hervor, die der Erhaltung der Knochengrundsubstanz dienen. Werden Osteoblasten eingemauert, verlieren sie das Ergastoplasma (Golgi-komplexe und rauhes endoplasmatisches Retikulum), nicht aber Mitochondrien und Enzyme, und wandeln sich so zu Osteozyten um. Die reifen Osteozyten liegen in Schichten angeordnet in verkalkter Grundsubstanz (Junqueira et Carneiro 1996, Leonhardt 1990). Jeder Osteozyt kommuniziert über feine Zellfortsätze mit den Nachbarosteozyten und mit den auf der Knochenoberfläche gelegenen Zellen. Die Zellfortsätze, die dem Stofftransport dienen und in den Canaliculi ossei liegen, stehen untereinander durch Gap junctions in Verbindung (Palumbo et al. 1990).

Ein geordneter Knochenabbau ist für die normale Entwicklung, die biomechanischen Anpassungsmöglichkeiten und die ständige Erneuerung des Skelettsystems von entscheidender Bedeutung (Amling et Delling 1996, Teitelbaum 2000).

Die Resorption der Knochengrundsubstanz wird durch Osteoklasten bewerkstelligt, die nur 1% der gesamten Knochenoberfläche bedecken. Diese beweglichen, mehrkernigen (≥ 50 Zellkerne) Riesenzellen entstehen durch asynchrone Fusion von mononukleären Vorläuferzellen der Granulozyten-Makrophagen-Linie aus dem Knochenmark (Schiebler et al. 1999).

Osteoklasten, die als einziger Knochenzelltyp mineralisiertes Gewebe abbauen können, synthetisieren, transportieren und sezernieren große Mengen proteolytischer Enzyme (Waldeyer et Mayet 1993). Ein Osteoklast kann pro Zeiteinheit die gleiche Knochenmenge abbauen, die von 100 bis 150 Osteoblasten aufgebaut wurde (Junqueira et Carneiro 1996). Dabei entstehen Einbuchtungen der Grundsubstanz, die als Howship-Lakunen bezeichnet werden (Schmolke 2001).

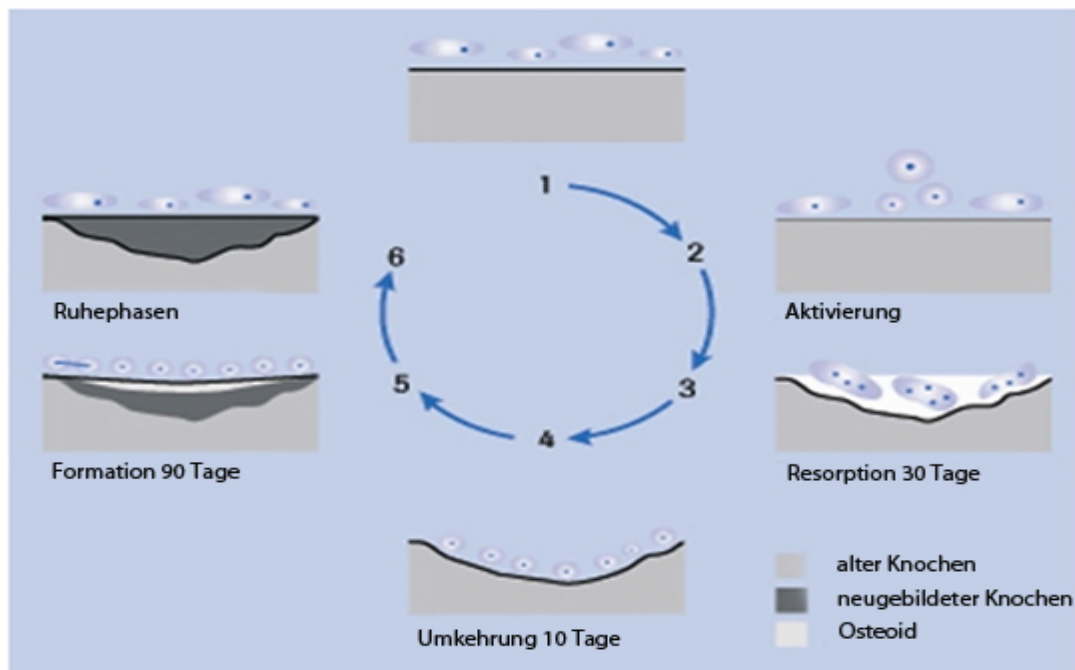
Eine Störung der Funktion von Osteoklasten (Knochenabbau) und Osteoblasten (Knochenaufbau) kann zu einer übermäßigen Knochendichte (Osteopetrose, Osteosklerose) oder einem Knochenverlust (Osteopenie) führen (Schiebler et al. 1999).

Knochenerneuerung

Das Modeling umfasst den Umbau von Geflechtknochen in lamellären Knochen, der in Zusammenhang mit dem Knochenwachstum steht (Braun et Ruter 1996, Noble et Reeve 2000).

Eine besondere Fähigkeit des Knochens besteht in der Möglichkeit der Anpassung seiner Architektur an die mechanischen Bedürfnisse des Skeletts (Rubin et Lanyon 1984). Zu hohe oder aber auch zu geringe Belastungen führen zu einer Resorption des Knochens (Beaupre et al. 1990, Martin 2000). Dies stellt einen physiologischen Vorgang dar, der lebenslang anhält und als Remodeling bezeichnet wird.

Der Osteonenregeneration in der Substantia compacta (= Kortikalis) liegt ein zyklisch aufeinander abgestimmtes Zusammenwirken von Mesenchymzellen, Osteoklasten und Osteoblasten zugrunde. Sich im Umbau befindende Osteone werden als „Basic Multicellular Unit“ (Frost 1989), „Bone Metabolising Unit“ oder auch als „Bone Remodeling Unit“ bezeichnet (Schmolke 2001) (Abb.2.1).



1 Ruhephase, 2 Aktivierung, 3 Knochenresorption durch reife Osteoklasten, 4 Umschaltphase, 5 Knochenneubildung durch Osteoblasten, 6 Ruhephase nach Beendigung des Umbauzyklus

Abb.2.1: Schematische Darstellung einer Knochenumbauereinheit („Bone Remodeling Unit“)
(CF Report –Ausgabe 12)

Biochemischer Aufbau

Allgemein besteht Knochen aus organischer Knochensubstanz und aus anorganischen Bestandteilen. Davon besteht die organische Knochengrundsubstanz zu etwa 95% aus Kollagen. Neben Kollagen enthält die organische Grundsubstanz des Knochens Mukopolysaccharide, Glykoproteine und reine Proteine wie Osteokalzin und Osteonektin.

Die anorganischen Hauptbestandteile der Knochensubstanz liegen in Form von Ca-Apatitkristallen vor. Sie sind der wichtigste Calciumspeicher des Körpers, werden unter dem Einfluss von Parathormon mobilisiert und nehmen bei Östrogenmangel physiologischerweise ab. Sie verleihen dem Knochen Härte und Druckstabilität. Die organischen Bestandteile betragen ca. 46% der Knochengrundsubstanz und verleihen dem Knochen Zug und Biegefähigkeit aber auch Elastizität.

2.2.2 Knochenstoffwechsel bei Mukoviszidose

Die Lebenserwartung der Patienten, die an zystischer Fibrose leiden, ist in den letzten Jahren kontinuierlich angestiegen (FitzSimmons 1993). 1940 lag die mittlere Lebenserwartung nur bei einem Jahr. Dank kontinuierlicher Fortschritte in Medizin und Pharmakologie beträgt die mittlere Lebenserwartung inzwischen im Durchschnitt über 37 Jahre (Stern et Wiedemann 2000). Als Konsequenz dieser gesteigerten Lebenserwartung können sich Probleme ergeben. Verschiedene Untersuchungen bei CF-Patienten haben gezeigt, dass mit steigendem Alter der Krankheitsschweregrad zunimmt (FitzSimmons 1993, Ott et Aitken 1998). Aus den daraus resultierenden Folgen ist es möglich, dass CF-Patienten mit steigendem Alter eine erniedrigte Knochendichte (bone mineral density/BMD) entwickeln können. Die Erfassung der Knochendichte ist deshalb wichtig.

Erstmals wurde 1979 in zwei voneinander unabhängigen Studien ein erniedrigter Knochenmineralgehalt bei CF-Patienten, im Vergleich zu altersgleichen Patienten, festgestellt (Hahn et al. 1979, Mischler et al. 1979). Seit diesem Zeitpunkt haben mehr als 50 Studien eine erniedrigte Knochendichte und gesteigerte Frakturrate bei CF-Patienten beobachtet.

Der lebenslange Grundstock eines gesunden Knochens wird während der Kindheit und der Adoleszenz gelegt und benötigt adäquate Ernährung, körperliche Aktivität und eine ausreichende Hormonproduktion (Aris et al. 2004).

Vor der Pubertät wächst das Skelettsystem ohne den Einfluss der Sexualhormone und wird während dieser Periode vorwiegend durch das Calcium-Vitamin-D-System, durch physikalische Beanspruchung und genetische Prädisposition gesteuert. Ab der Pubertät beeinflussen Sexualhormone den Knochen erheblich, da ohne diese Hormone die mögliche Spitzenknochenmasse, die so genannte „peak bone mass“, nicht erreicht werden kann (Bachrach 2001). Einschränkungen während der Wachstumsphase bei CF-Patienten haben nicht nur weitreichende Folgen für das Knochenwachstum bei Kindern und Jugendlichen, sondern auch für den Knochenstatus bei erwachsenen CF-Patienten. Im weiteren Verlauf reduziert sich die Knochendichte bei erwachsenen CF-Patienten drei- bis fünfmal schneller als bei gesunden Erwachsenen (Haworth et al. 2002).

Zusätzlich ist bei vielen Patienten die maximal erreichbare „peak bone mass“ eingeschränkt, bedingt durch Vitamin D- und Calcium-Malabsorption in Verbindung mit Dystrophie und Minderwuchs (Haworth et al. 1999). Im Vergleich zu Gesunden resultieren hieraus bei CF-Patienten eine erniedrigte Knochendichte, Frakturen und Kyphosebildung (Aris et al. 1998, Bachrach et al. 1994, Henderson et al. 1994). Folglich sind die Ausgangsbedingungen der Patienten schlechter, um zusätzlichen CF-bedingten Belastungen, wie chronischer Inflammation oder Steroid-therapie standzuhalten. Als Marker der chronischen Inflammation gilt Immunglobulin G.

Ein erhöhter IgG-Titer korreliert dabei oft mit einer erniedrigten Lungenfunktion (Levy et al. 2007, Pressler et al. 1988). Die Lungenfunktion kann wiederum mit der Knochendichte korrelieren, was auch einen Zusammenhang zwischen IgG-Werten und der Knochendichte nahe legt. Unter anderem fanden Rossini et al. bei erwachsenen CF-Patienten eine Korrelation zwischen IgG und der DXA-abgeschätzten Knochendichte (Rossini et al. 2007).

Steroidtherapie reduziert die Knochenneubildung, steigert die Knochenresorption, vermindert die intestinale Calciumaufnahme und begünstigt zusätzlich einen Hypogonadismus. Eine Langzeittherapie vor allem mit systemischen Glukokortikoiden erhöht somit die Gefahr der Entwicklung einer Osteoporose. Zusätzlich entsteht bei Mukoviszidosepatienten, aus Gründen exokriner Pankreasinsuffizienz, sowie Steatorrhoe und Glukosurie, ein deutliches Ungleichgewicht zwischen der Aufnahme und der Verwertung von Nährstoffen innerhalb der Energiebilanz (Lindemann et al. 2004). Die aufgenommenen Nährstoffe können von CF-Patienten nicht ausreichend verwertet und verstoffwechselt werden. Hieraus resultieren Untergewicht (Lindemann et al. 2004) und eine Reduktion der Muskelmasse (Bhudhikanok et al. 1996, Düppe et al. 1997, Haworth et al. 1999). In der Folge sind CF-Patienten körperlich weniger aktiv und weniger leistungsfähig als ihre gesunden Altersgenossen. Somit kann ebenso verminderte körperliche Aktivität wiederum zu einer verringerten Knochendichte führen (Norstrom et al. 1998). Weitere Risikofaktoren für eine verminderte Knochendichte stellen unter anderem eine erniedrigte Lungenfunktion ($FEV_1 < 40\%$), Leberzirrhose und Diabetes mellitus dar (Aris et al. 1998, Haworth et al. 1999, Henderson et al. 1999).

Knochenhistomorphometrie bei zystischer Fibrose

Studien zur Knochenhistomorphometrie im klinisch stabilen Zustand adulter CF-Patienten demonstrierten sowohl einen signifikant reduzierten spongiösen Knochenanteil, als auch verminderte Konnektivität. Zusätzlich wurde eine signifikant reduzierte Knochenformationsrate beobachtet. Weiterhin war der Anteil der „Remodeling Units“ um 50 % erniedrigt und der Knochenmineralgehalt lag unter 10% des zu erwartenden Wertes (Elkin et al. 2002).

Diese Ergebnisse zeigen, dass der Hauptgrund von erniedrigtem spongiösem Knochenvolumen sowohl durch eine niedrige Knochenformationsrate am Knochengewebe als auch durch zelluläre Mechanismen bedingt ist.

Eine Autopsiestudie von Knochenmaterial demonstrierte, sowohl im trabekulären als auch im kortikalen Knochen, bei CF-Patienten Osteopenie (Haworth et al. 2000).

Insgesamt ist die exakte Pathogenese der erniedrigten Knochendichte bei CF weiter vieldeutig, trotz multifaktoriell vorhandener Daten zur Histomorphometrie, der biochemischen Knochenmarker und der klinischen Beobachtungen der Knochenerkrankung.

2.2.3 Diagnostik der Osteoporose

Grundsätzlich gibt es keinen einzelnen Verlaufssparameter mit dem sich das Risiko einer Osteoporose und der Frakturgefährdung eindeutig abzeichnen lässt.

Im Wesentlichen erfolgt die Diagnostik der Osteoporose durch

1. Anamnese/ Befund und den daraus abzuleitenden Risikofaktoren
2. Labordiagnostik
3. Quantitative Knochendichtemessverfahren
4. Klinik (Frakturen, Höhenminderung) und
5. Bildgebung (MRT/ CT)

2.2.4 Laborparameter zur Erfassung von Knochenmineralisationsstörungen

Es existieren viele verschiedene Laborparameter zur Erkennung von Knochenstoffwechselstörungen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird nur auf die für diese Arbeit relevanten Parameter eingegangen.

- Serumelektrolyte (incl. Calcium, Magnesium und Phosphat)
- 25 Hydroxycholekalziferol (25-OHD), 1,25 Dihydroxycholekalziferol (1,25-OHD)
- Parathormon (PTH)

Mit der Nahrung wird Calcium aus dem Darmtrakt in die Blutbahn aufgenommen. Es stellt das wichtigste Mineral des Knochens dar. Calcium liegt zum größten Anteil gebunden als Calcium-Apatit vor und ist daher für den Aufbau des Knochens von entscheidender Bedeutung. Weiterhin ist Calcium essentiell für die Funktion aller lebenden Zellen. Der Calcium-Blutspiegel wird durch die beiden antagonistischen Hormone Parathormon und Calcitonin geregelt. 85% des Calciums werden über den Darm ausgeschieden, dagegen lediglich 15% über die Niere.

Die Aufnahme des Calciums über den Darm, seine Ablagerung im Knochen und seine Freisetzung aus dem Skelett sowie die Ausscheidung des Calciums über die Nieren wird von Parathormon, Vitamin D bzw. seinem aktiven Metaboliten 1,25 Dihydroxycholekalziferol und Calcitonin reguliert.

Das zweithäufigste anorganische oder chemische Element des Knochens ist Phosphor. 50-80% des zugeführten Phosphors werden im Urin ausgeschieden. Die Phosphatausscheidung wird unter anderem auch über das Parathormon gesteuert.

Parathormon wird von den Hauptzellen der Glandulae parathyreoideae gebildet. Zielorgane für das Parathormon sind Niere und Knochen, während der Darm nur indirekt über das PTH-induzierte 1,25-OHD beeinflusst wird.

An der Niere lassen sich drei getrennte Effekte des PTH beschreiben. Es stimuliert die Calciumrückresorption in den Tubuli, steigert die Phosphaturie durch Hemmung der tubulären Rückresorption des Phosphats und stimuliert die 1-Hydroxylase. Diese hydroxyliert in der Niere 25 Hydroxycholekalziferol zu 1,25 Dihydroxycholekalziferol. Alle drei Wirkungen führen zu einer Anhebung des Serumcalciumspiegels.

Am Skelettsystem steigert PTH die osteoklastäre Aktivität bzw. aktiviert Vorläuferzellen der Osteoklasten, die zu polynukleären Osteoklasten fusionieren. Das aus den Howshipschen Lakunen freigesetzte Calcium führt zu einem Anstieg des Serumcalciumspiegels.

Die Vorstufen des Vitamin D-Hormons werden entweder mit der Nahrung aufgenommen oder entstehen in der Haut unter dem Einfluss ultravioletter Strahlen. Über den Blutweg gelangt das Cholekalziferol in die Leber, hier wird es zu 25-OHD hydroxyliert.

Dies besitzt eine geringere Aktivität als 1,25-OHD und wirkt vorwiegend auf die Osteoblasten ein und ist für die Verkalkung des Osteoids verantwortlich. Nach Hydroxylierung in der Niere entsteht 1,25 Dihydroxycholekalziferol. Dies fördert am Knochen den Einbau von Calcium und Phosphat. Im Darm regt es die Resorption von Calcium und Phosphat an.

Calcitonin ist ein Polypeptidhormon und wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Dieses bewirkt am Knochen den verstärkten Einbau von Calcium in den Knochen.

Bei Verdacht auf Störungen des Knochenstoffwechsels erfolgen speziellere Untersuchungen im Blut bzw. im Urin. Dabei kann zwischen Parametern des Knochenanbaus und des Knochenabbaus unterschieden werden.

Als Parameter des Knochenanbaus gelten die

- knochenspezifische alkalische Phosphatase
- Osteokalzin
- und das C-terminale Propeptid vom Typ –I- Prokollagen (PICP).

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase wird von den Osteoblasten in der Phase der Kollagenreifung abgegeben. Sie spaltet Pyrophosphat, das die Einlagerung von Calcium in die Knochenmatrix verhindert. Gemessen wird die knochenspezifische alkalische Phosphatase im Radioimmunassay, sie stellt ein Maß für die Aktivität der Osteoblasten dar.

Zur Aktivität des Knochenabbaus können die Pyridinolin-Crosslinks (PYD, DPD) nahrungsunabhängig im Morgen-Spontanurin bestimmt werden. Die Crosslinks verknüpfen im Rahmen einer Kollagenreifung die Kollagenfibrillen.

Das Hydroxypyridiniumderivat Pyridinolin (PYD) kommt vor allem im Kollagengerüst von Knorpel, Knochen und Sehnen und perivaskulär vor, während Desoxypyridinolin (DPD) ausschließlich im Kollagengerüst von Knochen und Dentin eingebaut wird.

PYD und DPD liegen nur in bereits gereiften Kollagengerüsten und nicht im Kollagengerüst der Haut vor, daher kann die Bestimmung der renalen Ausscheidung von PYD und insbesondere von DPD als ein spezifischer Parameter für die quantitative Beurteilung der Knochenresorption dienen.

2.2.5 Quantitative radiologische Messverfahren

Zur Vermeidung von Folgeschäden und zum Erhalt der Lebensqualität wurde es aufgrund der gesteigerten Lebenserwartung zunehmend wichtiger, regelmäßige Knochendichtemessungen durchzuführen.

Mögliche Verfahren zur Erkennung eines erniedrigten Knochenmineralgehaltes stellen die

1. Dual Energy X Ray Absorptiometry (DXA),
2. periphere Dual Energy X Ray Absorptiometry (pDXA),
3. Quantitative Computertomographie (QCT),
4. Periphere quantitative Computertomographie (pQCT),
5. Quantitative Ultraschallverfahren,
6. Digital Radiogrammetry (DXR) und
7. Magnetresonanz Verfahren (MR-Verfahren) dar.

Neben diesen Verfahren gibt es noch eine Reihe anderer inzwischen technisch überholter Technologien zur Knochendichtemessung. Hierzu zählen die Single Photon Absorptiometry (SPA), Dual Photon Absorptiometry und Single Energy X-Ray Absorptiometry (SXA).

Bei der Dual Energy X Ray Absorptiometry wird das zu untersuchende Areal mit Röntgenstrahlung von unterschiedlicher Dosis durchdrungen. Dabei wird die Absorption der Röntgenquanten erfasst. Die dreidimensionale Struktur des Knochens wird dabei zweidimensional abgebildet. Es wird damit keine echte Dichte, sondern nur eine sog. "Flächendichte" in g/cm^2 angegeben. Die Messung erfolgt in Rückenlage mit 90° Hüft- und Kniebeugung und erlaubt verschiedene Projektionen (p.a., a.p. oder seitlich). Nachteilig können bei der DXA-Methode der kortikale und der trabekuläre Knochen nicht unabhängig voneinander gemessen werden, zusätzlich können an der Wirbelsäule durch degenerative Veränderungen und durch Gefäßverkalkungen „falsch hohe Werte“ bestimmt werden.

Zusätzlich sind DXA Messungen bei Kindern schwierig zu beurteilen, da die DXA durch Wachstum bedingte Knochenveränderungen nicht erfassen kann. Bei Kindern wächst während der Kindheit nur die „Flächendichte“, jedoch nimmt die „Volumendichte“ bis zur Pubertät nicht zu. Das heißt, dies kann bei Kindern mit kleinen Knochen bzw. geringer Knochengröße zu ungenauen Angaben über die Knochendichte führen (Ott et al. 1998). Weiterhin kann es im Rahmen des Erwachsenwerdens auch zu Verschiebungen des Verhältnisses von kortikalem und trabekulärem Knochen kommen. Dies kann ebenfalls zu einer Verfälschung von Messergebnissen führen (Wünsche et al. 2000).

Häufig liegen keine regionalen Referenzwerte für die verschiedenen Densitometer vor, es sind tägliche Validierungen vorzunehmen, die die Reliabilität beeinflussen.

Ein anderes Verfahren stellt die quantitative Computertomographie (QCT) dar. Mit der QCT kann die Dichte von trabekulärem und spongiösen Knochen in g/cm^3 separat bestimmt werden. Dies ist als vorteilhaft anzusehen. Nachteile der QCT stellen die hohe Strahlenbelastung, die Kosten, aber auch das Fehlen regionaler Referenzwerte dar.

Quantitative Ultraschallverfahren sind in den letzten Jahren verstärkt in den Vordergrund der wissenschaftlichen Forschung getreten. Hier können die Parameter der Schallabsorption (BUA) und der Schallgeschwindigkeit (SOS) ermittelt werden, welche die Knochengeometrie- und elastizität widerspiegeln. Die Messungen können z. Bsp. an Kalkaneus, Tibia oder den Phalangen durchgeführt werden. Hier werden keine subjektiv zu interpretierenden Bildinformationen sondern quantitative Messergebnisse gewonnen. Daher spricht man von quantitativem Ultraschall (QUS).

Im Vergleich zur DXA sind sie kostengünstiger, jedoch wird vor allem die Strahlenexposition vermieden. Aufgrund dieser Vorteile haben die quantitativen Ultraschallverfahren in den letzten Jahren an Bedeutung für die Diagnostik der Osteoporose, insbesondere bei Kindern gewonnen. Für die quantitative Sonographie liegen lokoregionäre Referenzwerte Thüringer Kinder vor (Wünsche et al. 2000).

2.2.6 Prophylaxe und Therapie der Osteoporose bei Mukoviszidose

Den wesentlichen Ansatz zur Prävention der Osteoporose stellt eine ausreichende Calcium-Zufuhr in Kombination mit einer Vitamin D-Supplementation und ausreichender körperlicher Bewegung dar.

Bei an zystischer Fibrose erkrankten Patienten wurde in verschiedenen Studien berichtet, dass häufig ein niedriger 25-OHD Spiegel vorliegt (Ott et Aitken 1998). Daher haben verschiedene Studien die Effektivität einer Vitamin D-Gabe untersucht, um ausreichend hohe 25-OHD Spiegel nachzuweisen. Es wurde festgestellt, dass ein Minimum zwischen 400 IU (10 µg oder 0,026 mmol) /d und 800 IU (20 µg oder 0,052 mmol) /d Ergocalciferol von Kindern (älter als 1 Jahr) mit CF eingenommen werden sollte.

Bei Kindern unter 5 Jahren werden Dosierungen bis zu 12000 IU (300 µg oder 0,78 mmol) Ergocalciferol ein- bis zweiwöchentlich empfohlen.

Dagegen werden für Kinder ab dem fünften Lebensjahr und älter, Dosisangaben bis zu 50000 IU (1,25 mg oder 3,25mmol) Ergocalciferol ein- oder zweiwöchentlich vorgeschlagen, um einen ausreichenden Vitamin D Spiegel zu erzielen (Aris et al. 2004).

In Deutschland sind bisher keine verbindlichen Richtlinien zur Supplementationstherapie und Dosierung von Calcium bei zystischer Fibrose vorhanden. In der Regel wird eine tägliche Calcium Zufuhr von 0,5-1g empfohlen.

Zwar gibt es keinen bekannten physiologischen Mechanismus, der bewirken könnte, dass erhöhte Calciumzufuhr die Knochenneubildung fördert, dennoch ist es wichtig, für eine ausreichende orale Calciumzufuhr zu sorgen, da im Rahmen des Knochenumbaus täglich 0,5g Calcium freigesetzt werden. Diese werden bei ausgeglichener Knochenbilanz wieder für die Mineralisation der neu gebildeten Knochenmatrix verbraucht. Bei zu geringer Calciumzufuhr resultiert dagegen eine negative Calciumbilanz.

Bisphosphonate wurden bisher in verschiedenen unkontrollierten Studien und in randomisierten Studien bei Erwachsenen untersucht. Aris et al. empfehlen trotz auftretender Nebenwirkungen wie Knochenschmerzen, Fieber und Phlebitis den Einsatz von Bisphosphonaten als effektive Ergänzung zur Therapie der zystischen Fibrose (Aris et al. 2004). Bei Kindern liegen bisher keine konkreten Ergebnisse zu diesen Medikamenten vor.

3 Ziele der Arbeit

Aufgrund verbesserter Therapieoptionen können heute längere Überlebenszeiten bei CF-Patienten dokumentiert werden. Dabei können im Verlauf der Erkrankung Schäden an multiplen Organsystemen und am Skelettsystem, wie Osteoporose, auftreten.

Die Standardverfahren der Osteodensitometrie, wie DXA und QCT weisen vor allem bei regelmäßigen Untersuchungen Nachteile wie die erhöhte Strahlenbelastung, die Nicht-Unterscheidbarkeit von kortikalem und spongiossem Knochen (DXA) und einen teilweise höheren Kostenfaktor auf. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung der klinischen Möglichkeiten der mit quantitativem Ultraschall gemessenen Parameter bei CF-Patienten.

Dabei wurden folgende Fragen untersucht:

Querschnittstudien:

- Sind die sonographisch gemessenen Parameter bei CF-Patienten häufiger reduziert, als bei Probanden?
- Welcher Ultraschallparameter ist der sensitivere zur Erfassung von Schwankungen der Knochenmineralisation ?
- Kann ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Ultraschallmessung und
 - den Parametern des Knochenmetabolismus,
 - den Parametern des Krankheitsschweregrades (Shwachman-Score, Lungenfunktionsparameter),
 - der Frakturrate
 - und den Markern einer chronischen Inflammation nachgewiesen werden?
- Hat die chronische Keimbesiedelung einen Einfluss auf Parameter des Krankheitsschweregrades und auf Ultraschallparameter?
- Hat die Einnahme von topischen/systemischen Steroiden einen Einfluss auf die Ultraschallparameter?
- Gibt es Unterschiede zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen?

Längsschnittstudie:

- Sind signifikante Veränderungen der Ultraschallparameter über die Zeit zu verzeichnen?
- Kann eine Korrelation zwischen Ultraschallparametern und den
 - Parametern des Krankheitsschweregrades,
 - einer chronischen Keimbesiedelung / Markern einer chronischen Inflammation
 - oder einer topischen/systemischen Glukokortikoid-Therapie festgestellt werden?
- Gibt es Unterschiede zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen?

4 Patienten und Methoden

4.1 Quantitative Ultraschallmessung

In dieser Arbeit erfolgte die Messung der Ultraschallwerte am Os Kalkaneus durch quantitative Ultraschallmessung (QUS) mit dem Sahara Messgerät der Firma Hologic (Waltham; Mass. USA) (Abb.4.1).

Die Sahara Messung ist eine wasserlose Messtechnik, die aus einem eingebauten Computer, Schallköpfen, Gummipads, Kontaktgel und einem Drucker besteht.



Abb.4.1: Das Sahara-Messgerät der Firma Hologic (Waltham, Mass. USA)

Wie die Mehrheit der ultraschallbasierten Systeme beruht das SAHARA-Messgerät auf der Transmission von Ultraschallwellen. Durch den eingebauten Transmitter wird ein Ultraschallpuls generiert und anschließend von einem Empfänger detektiert. Dabei kann die durchschnittliche Schallgeschwindigkeit durch den Knochen (speed of sound, SOS) und die frequenzabhängige mittlere Schallabsorption im Knochen (broadband ultrasound attenuation, BUA) ermittelt werden. Die SOS wird aus der Zeitverzögerung vom Aussenden der Welle bis zum Empfangen und der Distanz zwischen Transmitter und Receiver bestimmt. Daraus ist die Einheit der SOS m/s abzuleiten (Abb.4.2). Der generierte Puls am Transmitter beinhaltet eine definierte Frequenzbreite von 0,5-1,0 MHz.

Die Amplitude zwischen dem generierten und dem empfangenen Signal kann über eine bestimmte Breite der Frequenzen mit und ohne Transmission durch den Kalkaneus erfasst werden. Die BUA kann als Differenz der beiden Amplituden für jede einzelne Frequenz erfasst werden. Die Abschwächung ist frequenzabhängig, nicht linear und wird logarithmisch. Die Einheit der BUA ist dB/ MHz (Hans et al. 1998).

Da die Schallwellen umso schneller eindringen, je dichter eine Struktur ist, korreliert ein hoher SOS-Wert mit einem dichten Knochen. Die BUA ist vermehrt von der trabekulären Knochenkomponente abhängig und bei trabekulärer Struktur des Knochens höher.

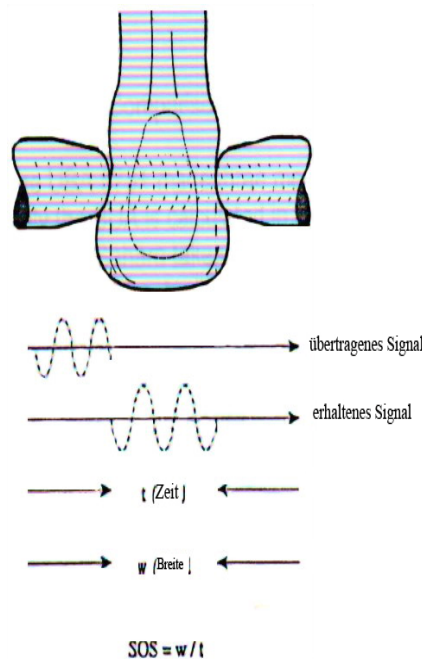


Abb.4.2: Schematische Darstellung des quantitativen Ultraschalls am Os Kalkaneus (QUS)

Die Reproduzierbarkeit der SOS der üblichen ultraschallbasierten Osteodensitometer wurde mit 0,4% ermittelt, die Reproduzierbarkeit der BUA mit 3,6% (Alenfeld et al. 2002).

Der Präzisionsfehler für das verwendete Gerät beträgt 0,3% für die SOS und 5,4% für die BUA (Wünsche et al. 2000).

In Anlehnung an Wünsche et al. (2000) wurden alters- größen und gewichtsassoziierte BUA – und SOS-Werte bestimmt. Dafür wurden BUA- und SOS- Werte sowohl für Kinder als auch für Erwachsene in Standard Abweichungen (standard deviation score/SDS) ausgerechnet. Durch den SDS ist eine altersunabhängige quantitative Interpretation der Messwerte möglich. Nachfolgend wurde der Z-Score analog der Erwachsenen-Osteologie bei Kindern und Jugendlichen wie folgt berechnet:

$$\text{Z-Score} = \frac{\text{aktuell gemessener Wert} - \text{Referenzwert}}{\text{Standardabweichung der Referenzreihe}}$$

Die Referenzreihe ist gekennzeichnet durch die Daten eines alters-, geschlechts- körpergewichts- und körperhöhengleichen Referenzkollektivs. In der vorliegenden Arbeit wurden die von Wünsche et al. am selben Gerät untersuchten 3299 Kinder im Alter von 6 bis 18 Jahren als Vergleichsgruppe benutzt (Wünsche et al. 2000).

In Anlehnung an bisher veröffentlichte Publikationen wurde der **T-Score** bei Erwachsenen unter Verwendung des gleichgeschlechtlichen 18-jährigen Referenzkollektivs errechnet und ein T-Score < -1 SD als Indikator für ein gesteigertes Frakturrisiko angesehen (Wünsche et al. 2000).

4.1.1 Messbedingungen

Alle Messungen wurden am sitzenden Patienten durchgeführt. Es wurde der Kalkaneus beider Füße untersucht. Mittels einer Positionierungshilfe erfolgte die identische Einstellung der Kalkanei (Abb.4.3).

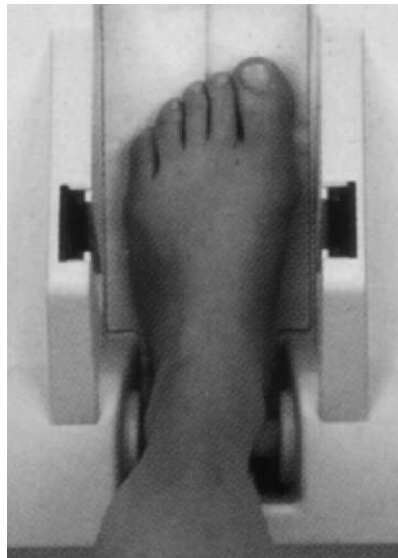


Abb.4.3: Fußpositionierung im Sahara Messgerät

Bei allen Messungen wurde versucht, vergleichbare Untersuchungsbedingungen zu schaffen, die denen der Referenzdatenerfassung entsprachen. Die Raumtemperatur lag bei den Messungen zwischen 18 und 22° C. Die Messung erfolgte nach Platzierung der Ultraschallsonden, die aus einem Emitter und einem Receiver bestehen. Vor der Messung wurden die Ultraschallsonden mit Ultraschallgel an den Kalkaneus angebracht. Es wurde dasselbe auf Öl basierende Ultraschallgel von der Firma Hologic verwendet. Ebenfalls wurde täglich vor jeder ersten Messung eine Qualitätskontrolle mittels eines Phantoms durchgeführt (Phantomnummer 030-2028) (BUA-Phantom, Hologic, Inc., Waltham, MA 02154, USA (BUA 29,3 dB/MHz; SOS 1533,3 m/s).

Die Untersuchung wurde von in der Methode geschultem Fachpersonal durchgeführt. In anderen Studien wurde damit eine gute Reproduzierbarkeit des Ergebnisses belegt (Wünsche et al. 2000). Die Messungen wurden an beiden Füßen fünffach wiederholt. Aus diesen fünf Werten wurde der Mittelwert für jede Seite errechnet. Obwohl keine statistische Signifikanz belegt ist, gibt es in der Referenzpopulation substantielle Unterschiede bei den Messungen von BUA und SOS zwischen der rechten und der linken Seite. Normalerweise wird empfohlen, die schwächere Seite, beim größten Teil der Personen die linke, zu untersuchen. Jedoch gestaltete es sich gerade bei jüngeren Kindern im Gegensatz zur Händigkeit schwierig herauszufinden, ob bei den Füßen eine schwächere Seite überhaupt vorhanden ist und wenn ja, welche dies ist.

Aus diesem Grund, und in Anlehnung an andere Studien mit vergleichbaren Messungen (Gronowitz et al. 2003) wurde in der vorliegenden Studie der Mittelwert beider Seiten verwendet. Daraus kann möglicherweise ein geringerer Anteil osteopenischer Werte resultieren.

4.2 Studieneinteilungen

Insgesamt untergliedert sich die Arbeit in drei Teilbereiche. Davon bestehen zwei Bereiche aus Querschnittstudien, der dritte Teil aus einer Längsschnittstudie. Die initial erfassten Daten der Querschnittstudie (39 Patienten, 19 männlich- und 20 weiblich, Alter von 5,6 bis zu 64,2 Jahren) zeigten keine signifikanten Korrelationen zwischen Ultraschallparametern und paraklinischen Serumparametern. In der Folge wurde auf die erneute Erfassung der Serumparameter des neu hinzugekommenen Patientengutes (+ 17 Patienten, 11 männlich- und 6 weiblich) verzichtet und sich auf die übrigen Parameter (u.a. *Pseudomonas aeruginosa*, medikamentöse Steroidtherapie), konzentriert. Daher ergaben sich im gesamten Patientengut (56 Patienten, 30 männlich- und 26 weiblich, Alter von 5,25 bis zu 64,2 Jahren) zwei Gruppen, bei denen zum Teil unterschiedliche Parameter erfasst wurden. Die Auswertung der Verteilung der Ultraschallparameter erfolgte im gesamten Patientengut der 56 Patienten.

Alle Patienten wurden im Rahmen von ambulanten, beziehungsweise stationären oder teilstationären Behandlungen am Mukoviszidosezentrum der Universitätsklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin rekrutiert.

Einschlusskriterium in das Patientenkollektiv war die Diagnosestellung der zystischen Fibrose gemäß den Kriterien der „American cystic fibrosis foundation (www.cff.org/AboutCF). Diese wurde mittels Genotypisierung oder durch drei pathologische Schweißtests und typische klinische Befunde gestellt. Begleiterkrankungen mit möglichem Einfluss auf Knochenparameter wurden registriert.

Patienten mit einer Schuhgröße kleiner als 28 wurden ausgeschlossen, da anderenfalls eine korrekte Position bei der Sahara Knochendichtemessung nicht garantiert werden kann (Wünsche et al. 2000).

Die gesamte Datenerhebung erstreckte sich über den Zeitraum von 1997 bis 2009.

4.2.1 Querschnittstudien

4.2.1.1 Querschnittstudie unter Einbeziehung paraklinischer Parameter des Knochenstoffwechsels

In den ersten Teil der Arbeit wurden 39 Mukoviszidose-Patienten eingeschlossen. Davon waren 19 Patienten männlichen Geschlechts und 20 Patienten weiblichen Geschlechts.

19 Patienten waren jünger als 18 Jahre. Das Lebensalter erstreckte sich von 5,6 bis zu 64,2 Jahren.

In diesem Teil wurden neben Parametern des Krankheitsschweregrades (Lungenfunktionsparameter, Shwachman Score), paraklinische Parameter wie die knochenspezifische alkalische Phosphatase (Ostase), 25-OHD, 1,25-OHD, Calcium und Parathormon einbezogen.

4.2.1.2 Querschnittstudie mit erweiterter Patientenzahl (ohne paraklinische Befunde)

Hier wurde untersucht, ob *Pseudomonas aeruginosa*, Frakturen, IgG und medikamentöse Therapie einen Einfluss auf den Krankheitsschweregrad und die Knochenstoffwechselfparameter besitzen.

In den zweiten Teil der Querschnittstudie wurden 56 Patienten (30 männlich- und 26 weiblich) einbezogen. 30 Patienten waren jünger als 18 Jahre. Das Lebensalter erstreckte sich von 5,25 bis zu 64,2 Jahren.

Zum Untersuchungszeitpunkt der Querschnittstudie erhielten

- a) inhalative Steroidtherapie: 10 (33,3%) der juvenilen Patienten und 4 (15,4%) der adulten Patienten (dies entspricht 25% aller Probanden)
- b) eine kurzzeitige Steroidtherapie: 3 (5,3%) Patienten
(2 adulte Patienten und 1 jugendlicher Patient)
- c) Steroid Dauertherapie: 4 der 26 adulten Patienten (15,4%),
(7,1% der Gesamtanzahl), jugendliche Patienten bekamen keine Dauersteroidtherapie.

4.2.2 Längsschnittstudie

Insgesamt 35 CF-Patienten (17 weibliche und 18 männliche Patienten) wurden longitudinal hinsichtlich ihrer sonographischen Knochenparameter am Kalkaneus beobachtet. Maximal betrug der Beobachtungszeitraum des Einzelpatienten 6 Jahre.

Von den 18 männlichen Patienten waren 8 juvenil und 10 adult. Bei den weiblichen Patientinnen betrug das Verhältnis von juvenil zu adult 5 zu 12.

Aufgrund des langen Beobachtungszeitraumes wurde die Beobachtungsdauer in einen Zeitraum von ≤ 48 Monaten und > 48 Monaten unterteilt.

Die Zu- bzw. Abnahme der Ultraschallparameter am Os Kalkaneus wurde über die Zeit in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren wie Inflammationsmarkern, Parametern des Krankheitsschweregrades und der medikamentösen Therapie untersucht.

11 (31,4%) Patienten erhielten eine inhalative Steroidtherapie, 5 (14,2%) eine kurzzeitige Steroidtherapie und 4 (11,4%) Patienten eine Dauertherapie mit systemischen Steroiden.

Die Häufigkeit der Beobachtungen pro Zeitintervall, dargestellt in Monaten, ist in Tabelle 4.1 zusammengestellt:

Tab.4.1: Häufigkeit der Beobachtungen pro Zeitintervall

Monate	Häufigkeit	Prozent der Patienten
1-6	2	5,7
7-12	1	2,9
13-24	1	2,9
25-36	4	11,4
37-48	8	22,9
49-60	6	17,1
> 60	13	37,1
Gesamt	35	100,00

Besonders viele Beobachtungen lagen über dem **60. Monat** sowie zwischen dem **37. und 48. Monat**.

4.3 Relevante klinische und paraklinische Parameter in Bezug zu quantitativen Ultraschallparametern

Neben anthropometrischen Daten wurden Parameter zum Krankheitsschweregrad, sowie paraklinische Werte erfasst, die eine Bedeutung bezüglich des Knochenstoffwechsels haben.

4.3.1 Parameter der Klinik

4.3.1.1 Anthropometrische Parameter

Bei allen Studien wurde das Lebensalter nach anthropometrischen Gesichtspunkten erfasst. Es wurde für jeden Patienten durch die Erfassung der Geburts- und Untersuchungszeitpunkte auf den Tag genau berechnet. Zur Erleichterung der Auswertung wurden die Daten auf ganze Monate gerundet und in das Dezimalsystem überführt.

Die Körpergröße wurde unter Verwendung einer Messlatte und das Körpergewicht unter Benutzung einer Hochpräzisionswaage (ohne Schuhe mit Unterwäsche), sowie der aus Körpergröße und Körpergewicht ableitbare Body Mass Index (BMI) bestimmt.

Die Formel zum Errechnen des BMI ist:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [m]}^2}$$

Im Wachstumsalter sind Perzentilen, bezogen auf Normalverteilung von Größe, Gewicht und Alter, vorhanden (Bergmann et Mensink 1999).

Nach Bergmann et Mensink (1999) wurde aufgrund fehlender Werte für Erwachsene die Definition der Untergewichtigkeit bzw. Kleinwüchsigkeit wie folgt gestellt:

- a) tendenzielle Untergewichtigkeit: erwachsene Patienten, die mit Ihrem Körpergewicht oder Ihrer Körpergröße mehr als 1,29 Standardabweichung (SD) vom Alter und Geschlecht des Referenzkollektivs abweichen
- b) Untergewichtigkeit: Patienten, die mehr als 2 SD von den Referenzwerten differieren.

4.3.1.2 Parameter zum Krankheitsschweregrad

In alle Untersuchungen wurden Parameter zum Krankheitsschweregrad einbezogen. Der Krankheitsschweregrad wurde mittels des Shwachman-Scores und spirometrischer Lungenfunktionsprüfungen eingeteilt.

4.3.1.2.1 Shwachman-Score

Als Parameter zur Einteilung des Krankheitsschweregrades wurde der Shwachman-Kulczycki Score benutzt. Dieser wird durch 4 Kategorien ermittelt (allgemeine Aktivität, klinischer Lungenstatus, Ernährung/Gedeihen und die Beurteilung des Röntgenbildes), (Shwachman et Kulczycki 1958).

Innerhalb dieses Score-Systems können 0-25 Punkte vergeben werden, wobei der Wert 25 der höchsten Punktzahl entspricht und einen sehr guten Zustand darstellt.

Der Shwachman Score kann weiterhin nach der Gradeinteilung von 0-100 bewertet werden (Shwachman et Kulczycki 1958):

- 86 bis 100 Punkte : exzellenter Zustand
- 71 bis 85 Punkte : guter Zustand
- 56 bis 70 Punkte : geringer Krankheitsschweregrad
- 41 bis 55 Punkte : moderate Erkrankung
- unter 40 Punkte : schwere Krankheit.

In dieser Studie wurde die Beurteilung von Röntgenuntersuchungen nicht mit einbezogen, da nicht bei jeder Vorstellung der Patienten in der medizinischen Klinik eine Röntgen-Untersuchung des Thorax durchgeführt wurde, bzw. aufgrund des klinischen Befundes erforderlich war. Es ergeben sich entsprechend niedrigere Punktzahlen (maximal 75 Punkte), da der Röntgenbefund der Lunge mit jeweils 5-25 Punkten an dem Gesamtscore beteiligt ist (Tab.4.2).

Tab.4.2: Shwachman –Score : Schema einer klinischen Befundauswertung
(nach CF-Manual, Ballmann M. und Smaczny C)

Allgemeine Aktivität	Klinischer Befund	Ernährungszustand	Röntgenbefund
Völlig normale Aktivität, spielt Ball, besucht die Schule regelmäßig usw. 25 Punkte	Normal, kein Husten u. Atmung regelrecht; Lungen frei; gute Körperhaltung 25 Punkte	Gewicht/Länge oberhalb 25. Percentile; Stühle geformt, fast normal; gut entwickelte Muskulatur 25 Punkte	Lungenfelder klar 25 Punkte
Geringe Ausdauer wird abends müde, Schulbesuch gut 20 Punkte	Puls/Atmung in Ruhe normal; seltenes Husten Keine Trommelschlegel-Finger/-Zehen; Lungen frei; minimales Emphysem 20 Punkte	Gewicht/Länge zwischen 15. u. 20. Perzentile; Stühle leicht verändert; ausreichende Muskulatur/Tonus 20 Punkte	Minimale Betonung der Bronchial-u. Gefäßzeichnung; beginnendes Emphysem 20 Punkte
Ruht sich tagsüber gern aus, ermüdet leicht nach Anstrengung; Schulbesuch noch ausreichend 15 Punkte	gelegentlicher Husten, z.B. morgens nach dem Aufstehen; Atmung leicht beschleunigt; leichtes Emphysem; raues Atemgeräusch 15 Punkte	Gewicht/Länge oberhalb 3. Perzentile; Stühle im allg. schlecht, massig, kaum geformt; sehr geringe Auftreibung des Abdomens soweit überhaupt nachweisbar; schlaffer Muskeltonus, reduz. Muskulatur 15 Punkte	Leichtes Emphysem mit fleckförmigen Atelektasen; Vermehrte Bronchial-u. Gefäßzeichnung 15 Punkte
Nur häuslicher Unterricht möglich; nach kurzem Gehen dyspnoisch; ruht sich gern aus 10 Punkte	Viel Husten, gewöhnlich mit Auswurf; Einziehung des Thorax; mäßiges Emphysem; Thorax kann deformiert sein, meist Rasselgeräusche; Trommelschlegelfinger 10 Punkte	Gewicht/Länge unterhalb 3. Perzentile; schlecht geformte massige, fettige, übel riechende Stühle; schlaffe und reduz. Muskulatur; leicht bis mäßige Auftreibung des Abdomens 10 Punkte	mäßig schweres Emphysem; ausgedehnte Bezirke von Atelektase sowie verstreute Infektionsherde; minimale Bronchiektasen 10 Punkte
Orthopnoe, bettlägerig oder sitzend 5 Punkte	Schwere Hustenanfälle; Tachypnoe mit Tachykardie u. erhebl. Lungenbefund; u.U. Rechtsherzversagen; Trommelschlegelfinger 5 Punkte	Erhebl. Unterernährung, großes aufgetriebenes Abdomen; Rektumprolaps; voluminöse, faulige, fettige zahlreiche Stuhlentleerungen 5 Punkte	Ausgeprägte Veränderungen Mit Zeichen der Verlegung der Luftwege und Infektion; lobäre Atelektase und Bronchiektasen 5 Punkte
Punktzahl:	86-100 71-85	56-70	41-55 <40
Schweregrad:	I° II°	III°	IV° V°
Einstufung:	sehr gut gut	leichtkrank	mittelschwer schwer

4.3.1.2.2 Lungenfunktionsparameter

In unserer Untersuchung wurde die Lungenfunktion von Patienten mit Zystischer Fibrose mittels spirometrischer und Body-Lungenfunktionsprüfungen erfasst. Es wurde das FEV 1 (forciertes expiratorisches Volumen der ersten Sekunde) und die MEF 25 (maximaler expiratorischer Fluß bei 25% der forcierten Vitalkapazität) bestimmt. Bei Zystischer Fibrose liegt eine Clearancestörung in der Lunge vor, die zur Obstruktion der kleinen Atemwege durch Sekret führt. Initial kommt es zu einer peripheren Flusslimitierung mit Abfall der MEF 25 in der Spirometrie. Bei fortschreitender Inflammation nimmt die Obstruktion bei globaler Flusslimitierung zu, was in einem Abfall des FEV 1 resultiert. Mit zunehmender Überblähung steigt das Residualvolumen im Bodyplethysmographen an, Vitalkapazität und totale Lungenkapazität können absinken und eine kombinierte Obstruktion und Restriktion stellt sich ein (Tab.4.3).

Tab.4.3: Bedeutung der Lungenfunktionsparameter

Lungenfunktionsparameter	Funktion
FEV 1 (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde) =Volumen, das in einer Sekunde forciert ausgeatmet werden kann	Parameter zur Beurteilung der globalen Obstruktion
MEF 25 maximaler expiratorischer Fluss zum Zeitpunkt, zu dem noch 25% der inspiratorischen Vitalkapazität in der Lunge enthalten sind	Parameter zur Einschätzung des Schweregrades einer pulmonalen Erkrankung v.a. in den kleinen Atemwegen (Durchmesser < 2 mm)

Ein Abfall des FEV 1 unter 80% wird als gering, unter 60% als moderat und unter 40% als schwer erniedrigt gewertet.

MEF 25 wird bei Werten unter 60% als gering erniedrigt eingeschätzt. Moderat erniedrigte Werte zeigen sich bei einem Abfall unter 45% und stark erniedrigte Parameter bei einem Abfall unter 30% der MEF 25 (American Thoracic Society 1991, Niggemann 1992).

Die Lungenfunktionsprüfungen erfolgten mit dem Master Screen Body der Fa. Jaeger (Abb.4.4).



Abb.4.4: Master Screen Body der Fa. Jaeger (Deutschland)

4.3.2 Parameter der Paraklinik

4.3.2.1 Serumparameter

In die Studie wurden allgemeine paraklinische und knochenspezifische Serumparameter einbezogen (Tab.4.4).

Tab.4.4: Knochenspezifische und allgemeine Parameter

Parameter	Funktion	Nachweis
Serumparameter:		
<i>25-OHD</i>	Konzentration von 25-OHD spiegelt die Zufuhr von Vitamin D mit der Nahrung und Bildung aus den Provitaminen in der Haut durch UV-Licht wider	Flüssigphasenradioimmunassay
<i>1,25-OHD</i>	Hormon: hält im Zusammenwirken mit PTH die Calcium Homöostase aufrecht	Flüssigphasenradioimmunassay
<i>Parathormon (PTH)</i>	Peptid zur Regulation der Calcium- und Phosphatkonzentration im Plasma	Testkit Fa. Nichols
<i>Ostase</i>	Enzym des Knochenstoffwechsels (hohe Spezifität)	Testkit Fa. Beckman
<i>Alkalische Phosphatase</i>	Enzym des Knochens, der Leber und des Darmstoffwechsels (geringe Spezifität)	Testkit Fa. Beckman
<i>Calcium (Ca^{2+})</i>	Einfluss auf Stoffwechsel von Knochen, Niere, neuromuskulär	Testkit Fa. Beckman
<i>Phosphat</i>	Intrazelluläres Hauptanion, enge Stoffwechselverknüpfung mit Calcium	Testkit Fa. Beckman
<i>Immunglobulin G</i>	intra- und extravaskulär gleichmäßig verteiltes Immunglobulin (IgG_{1-4}), wichtiger Antikörper bei der Abwehr mikrobieller Infektionen, bei Mukoviszidose ist der Titer häufig erhöht, als Folge gehäufte pulmonaler Infektionen	Testkit Fa. Beckman
Sonstige Parameter:		
<i>Na, K, Mg, Fe, HST, Kreatinin, Albumin, ASAT, ALAT, Quick/INR</i>		

Von allen untersuchten Patienten wurde Serum abgenommen. Dieses wurde anschließend in den Laboratorien der Friedrich Schiller Universität Jena untersucht.

4.3.2.2 Sonstige Parameter

4.3.2.2.1 Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa ist ein gramnegatives Stäbchenbakterium, das häufig in der Natur vorkommt. Bei normaler Immunabwehr gilt *Pseudomonas aeruginosa* als wenig pathogen, dagegen haben abwehrgeschwächte Patienten ein erhöhtes Risiko an einer lebensbedrohlichen *Pseudomonas*-Infektion zu erkranken. Dies spielt für die fortschreitende Lungendestruktion bei zystischer Fibrose eine entscheidende Rolle. Zum Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* wurde Sputum verwendet. Dieses wurde nachfolgend nach mikrobiologischen Standards in den Laboratorien der FSU Jena untersucht.

4.3.2.2.2 Frakturhäufigkeit

Durch mehrere Pathomechanismen wie beispielsweise Calcium- und Vitamin D Malabsorption, chronische Infektionen und daraus resultierende immunsuppressive Therapien tritt bei der zystischen Fibrose eine gehäufte Neigung zu Frakturen auf.

4.4 Medikamentöse Therapie

In der Querschnittstudie mit erweiterter Patientenzahl und in der Längsschnittstudie wurde beobachtet, wie viel Patienten einer oralen bzw. inhalativen Steroidtherapie unterstanden.

Es wurde untersucht ob ein medikamentöser Einfluss auf die Ultraschallparameter BUA und SOS vorliegt.

4.5 Statistische Analyse / Datenanalyse

BUA und SOS Werte wurden für Kinder und Jugendliche in SDS – Werte umgewandelt, um eine altersunabhängige Interpretation der Messwerte zu erhalten. Der Standard-Deviation-Score (SDS) wird analog zum Z-score der Osteologie Erwachsener ermittelt als Quotient aus der Differenz von Mess- und Referenzwert durch die Standardabweichung des Referenzbereiches.

In der vorliegenden Studie konnten durch das Vorliegen regionaler Referenzwerte für die SOS und die BUA (gewichts-, körperhöhe- und lebensalter bezogen) systematische Fehler vermieden werden (Wünsche et al. 2000). Den veränderten Lebensbedingungen mit entsprechend varianten Ernährungsformen (Kromeyer-Hausschild et al. 1999) wurde durch die Einbeziehung aktueller Referenzwerte für Gewicht und Körperhöhe Rechnung getragen (Kromeyer-Hausschild et al. 2001).

In Übereinstimmung mit ähnlichen Untersuchungen wurde für erwachsene Patienten der T-Score, unter Verwendung des Gleichgeschlechtlichen 18-jährigen Referenzkollektivs, berechnet.

Die vom Hersteller veröffentlichten Referenzdaten wurden aus zwei Gründen nicht verwendet:

1. Die Referenzdaten von Wünsche et al. zeigten für BUA und SOS (mit Ausnahme der BUA-Werte der männlichen Probanden) höhere Werte als Mass für die Referenzgruppe, welche bereits die Spitzenknochenmasse erreicht hatte
2. Die Referenzgruppen des Sahara-Herstellers waren heterogen (europäische Frauen vs. nordamerikanische Männer) und nur für Erwachsene.

Für die vom Saharamessgerät ermittelten Werte, des estimated BMD und des Quantitativen Ultrasound Index (QUI= Elastizitäts-/Steifheits-Index), waren ausschließlich Referenzparameter für Erwachsene erhältlich. Aus diesem Grund wurden diese Werte für weitere Analysen ausgelassen.

Die Daten wurden gruppen- und zeitpunktweise aufgesplittet und die Einzelverteilungen auf Normalverteilung untersucht (Test von Kolmogoroff-Smirnow).

Es wurden die Korrelationen nach Pearson und Spearman bestimmt. Dabei wurde ab $r=0,30$ von einer leichten oder schwachen Korrelation, ab $r=0,50$ von einer mittleren, ab $r=0,70$ von einer hohen und ab $r=0,90$ von einer sehr hohen Korrelation ausgegangen.

Ein Signifikantwert von $p \leq 0,05$ wurde als adäquat betrachtet (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Weiterhin erfolgte die statistische Analyse unter Anwendung von ANOVA Varianzanalysen, paarweisen Gruppenvergleich mittels t-Test und Kontingenztafelanalysen, sowie Boxplots. Zusätzlich wurden Grafiken mit dem Programm Microsoft-Office-Excel erstellt.

5 Ergebnisse

Der Abschnitt Ergebnisse präsentiert die Ergebnisse der zwei Querschnittstudien, bespricht die Korrelationen im Kontext des quantitativen Ultraschalls am Os Kalkaneus und die Ergebnisse der Längsschnittstudie. Abschließend erfolgt die Einzelauswertung von drei Patienten.

5.1 Ergebnisse der Querschnittstudie unter Einbeziehung paraklinischer Parameter

5.1.1 Klinische Untersuchungsparameter

Es wurden zuerst Größe, Gewicht und Alter von juvenilen und adulten Patienten ausgewertet. Nachfolgend wurden die klinischen Schweregradparameter ins Verhältnis zur Altersgruppe gesetzt und die Verteilung der Serumparameter aufgezeigt. Abschließend wurden eventuelle Zusammenhänge zwischen Ultraschall- und Serumparametern dargestellt.

5.1.1.1 Größe, Gewicht, Alter

Insgesamt wiesen 28,2% (11 von 39) der Patienten eine Tendenz zum Untergewicht auf.

7,7% (3 von 39) der Patienten waren untergewichtig. Unterteilt in juvenile und adulte Patienten ließ sich bei 21,1% der Jugendlichen (4 von 19) eine Tendenz zum Untergewicht erkennen, bei den Erwachsenen waren dies 35% (7 von 20). Untergewichtig waren 10% (2 von 20) der Erwachsenen und 5,3% (1 von 19) der Jugendlichen.

Dieser Trend setzte sich beim Verhältnis Körpergröße und Alter fort. So ließ sich bei 20,5% (8 von 39) Patienten eine Tendenz für verminderte Körpergröße erkennen. 5,1% (2 von 39) der Patienten waren grundsätzlich zu klein für ihr Alter (Tab.5.1).

Tab.5.1: Verteilung der klinischen Parameter bei juvenilen und adulten Patienten
 (MW = Mittelwert; SD= Standardabweichung)

	Juvenile Patienten (<18 Jahre)				Adulte Patienten (≥18 Jahre)			
	MW	SD +/-	Max.	Min.	MW	SD +/-	Max.	Min.
Körpergewicht in kg	47,6	15	59	23	57,5	11	83	43
Körpergröße in cm	151,2	16	169	117	169,5	10	191	155
BMI	17,8	3	23	13,7	19,9	3	25,5	14,9
Anteil Untergewicht in Prozent (%)	26,4				45			
Shwachman-Score	57,3	18,9	75	25	56,1	14,3	75	30
FEV 1 in Prozent (%)	74,1	30,4	118	21	57,3	25,6	114	22
MEF 25 in Prozent (%)	57,2	35,1	104	19	47,1	28,3	97	11

5.1.1.2 Klinische Schweregradparameter

Bei Erwachsenen ergab sich ein höherer Anteil an Patienten, die als mäßig oder als schwer krank einzustufen waren. Die unten stehende Abbildung stellt dies anschaulich dar (Abb.5.1).

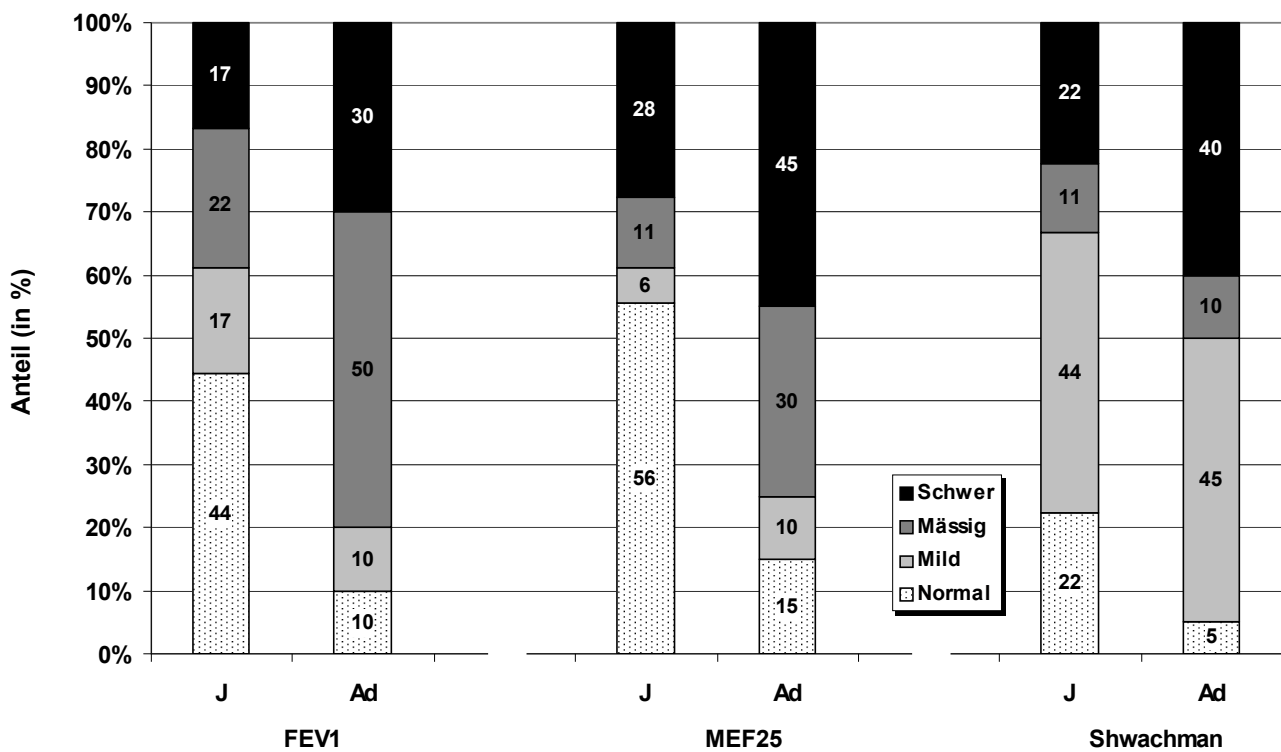


Abb.5.1: Lungenfunktion und Shwachman im Verhältnis zur Altersgruppe (J=juvenil, Ad= Adult)

Im Fall der Lungenfunktionsparameter zeigte sich, dass diese gegenüber juvenilen Patienten nahezu das Doppelte einer moderaten bzw. starken Erniedrigung aufwiesen (Abb.5.1).

Für FEV 1 waren bei 80% der adulten Patienten erniedrigte Werte zu dokumentieren, dagegen fanden sich bei 38,9% der jugendlichen Patienten verminderte Werte. Bezüglich des MEF 25 ließen sich bei 75% der Adulten moderat bzw. stark verminderte Werte festhalten, gegenüber 38,9% der „unter-18jährigen“. Bei 33,3% der juvenilen Patienten und bei 50% der Erwachsenen Patienten war ein erniedrigter Shwachman-Score festzustellen.

Erwartungsgemäß korrelierten FEV 1, MEF 25 und der Shwachman-Score stark miteinander (Tab.5.2).

Tab.5.2: Korrelationskoeffizient (Spearman) der Schweregradparameter untereinander ($p < 0,01$)

Korrelationskoeffizient zwischen	Juvenile Patienten (<18 Jahre)	Adulte Patienten (≥ 18 Jahre)
FEV 1 und MEF 25	0,82	0,91
MEF 25 und Shwachman-Score	0,63	0,77
FEV 1 und Shwachman-Score	0,90	0,70

5.1.1.3 Serumparameter

Nachstehende Tabellen geben Auskunft über die Verteilung der Serumparameter in Kontext von Normbereich, Mittelwert, Standardabweichung (Tab.5.3/ Tab.5.4).

Tab.5.3: Verteilung der Serumparameter bei juvenilen Patienten (<18 Jahre, n= 19)

Serumparameter	Normbereich	Mittelwert	Standardabweichung	Anteil erhöht über Normbereich in Prozent (%)	Anteil erniedrigt unter Normbereich in Prozent (%)
25-OHD (< 18, n=19) in ng/ml	9,2-45,2	13	7,5	0	36,8
1,25-OHD (< 18, n=19) in pg/ml	20-67	40,9	14,6	0	0,3
Parathormon (PTH) (< 18, n=19) in ng/l	10,0-65	61,3	31,9	35,3	5,9
Ostase (< 18, n=19) in µg/l	8-16,6	65,3	52,6	78,9	15,8
alk. Phosphatase (< 18, n=19) in U/l	2,69-8,05	5,9	2,7	10,5	15,8

Tab.5.4: Verteilung der Serumparameter bei adulten Patienten (≥ 18 Jahre, $n=20$)

Serumparameter	Normbereich	Mittelwert	Standardabweichung	Anteil erhöht über Normbereich in Prozent (%)	Anteil erniedrigt unter Normbereich in Prozent (%)
25-OHD (≥ 18 , $n=20$) in ng/ml	9,2-45,2	19,2	11,0	0,05	15
1,25-OHD (≥ 18 , $n=20$) in pg/ml	20-67	36,6	9,1	0	0
Parathormon (PTH) (≥ 18 , $n=20$) in ng/ml	10,0-65	42,8	22,3	21	5,3
Ostase (≥ 18 , $n=20$) in $\mu\text{g/l}$	8-16,6	20,3	24,8	33,3	11,1
alk. Phosphatase (≥ 18 , $n=20$) in U/l	2,69-8,05	2,8	1,5	0	65

Werte im Referenzbereich fanden sich bei dem 1,25-OHD und dem Serum-Calcium Spiegel. Abweichungen unter bzw. über der Norm wiesen Ostase, alkalische Phosphatase, PTH und 25-OHD auf.

5.1.1.4 Korrelation der Ultraschallparameter zu Serumparametern

Es konnten keine signifikanten Korrelationen der Ultraschallparameter zu den Serumwerten erfasst werden, weder bei den juvenilen noch bei den adulten Probanden.

5.2 Querschnittstudie mit erweiterter Patientenzahl ohne paraklinische Parameter von 56 CF Patienten

Diese Querschnittstudie wurde mit 56 CF-Patienten durchgeführt. Paraklinische Parameter fanden keine Berücksichtigung.

Es wurden zuerst Größe, Gewicht und Alter von juvenilen und adulten Patienten ausgewertet. Dann folgte eine Darstellung von klinischen Schweregradparametern.

5.2.1 Größe, Gewicht, Alter

Die Verteilungen in Bezug auf Größe und Gewicht wurden gleich dem Abschnitt 5.1 erfasst. Nachfolgende Tabelle bildet die Ergebnisse ab (Tab.5.5).

Tab.5.5: Verteilung der klinischen Parameter bei juvenilen und adulten Patienten
(MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung)

	Juvenile Patienten (<18 Jahre)				Adulte Patienten (≥18 Jahre)			
	MW	SD +/-	Max.	Min.	MW	SD +/-	Max.	Min.
Körpergewicht in kg	38,6	14,5	63,6	16	58,3	11	83	43
Körpergröße in cm	145,4	20,8	176,5	104	170,1	11	191	155
BMI	17,1	2,7	23	13,4	20	3,1	25,8	14,9
Anteil Untergewicht in Prozent (%)	23,3				42,3			
Shwachman-Score	65,4	15,3	75	25	757,4	16,4	75	25
FEV 1 in Prozent (%)	81,4	28,8	143	22	61,6	30,7	125	14
MEF 25 in Prozent (%)	78,6	40,4	175	18	47	35,4	150	9

Von 56 Patienten wiesen insgesamt 17,8% (10 von 56) eine Tendenz zum Untergewicht auf. Untergewicht bestand bei 14,3% (8 von 56) Probanden.

Differenziert in jugendliche und erwachsene Patienten war bei 20% (6 von 30) der jugendlichen Patienten und bei 15,4% (4 von 26) der adulten Patienten eine Tendenz zum Untergewicht festzustellen. Als untergewichtig waren 3,3% (1 von 30) aller juvenilen und 26,9% (7 von 26) der adulten Patienten anzusehen. Die im Folgenden abgebildete Graphik erläutert dies anschaulich (Abb.5.2).

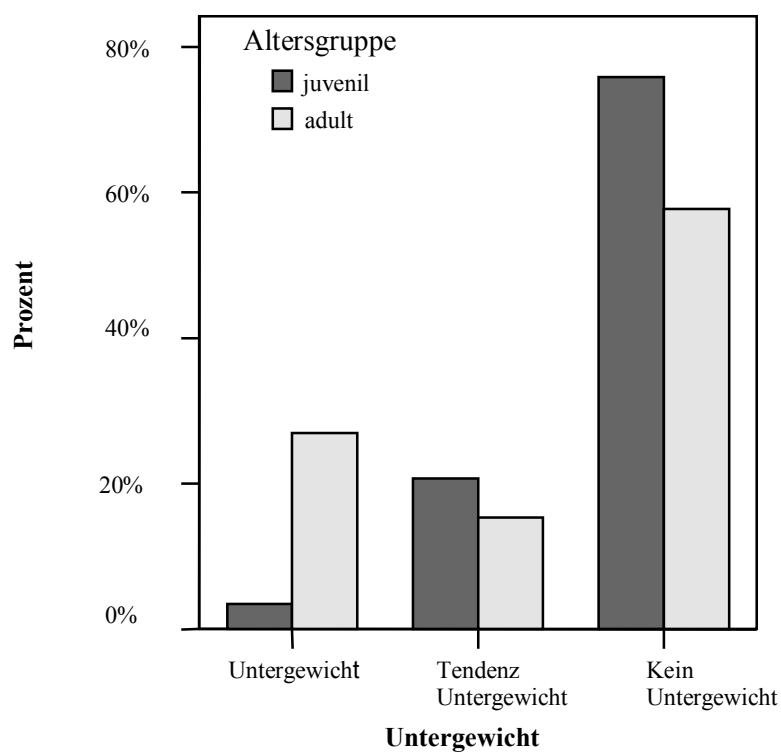


Abb.5.2: Altersgruppenbezogene Verteilung des Gewichtes

5.2.2 Klinische Schweregradparameter

Die Krankheitsschweregradparameter wurden analog der ersten Querschnittstudie unterteilt und charakterisiert. Der Shwachman-Score zeigte dabei folgende Verteilung. Eine moderate bzw. starke Score-Verminderung fand sich bei insgesamt 17 Patienten (30,4%).

Differenziert nach Erwachsenen und Jugendlichen waren dies 42,3% der adulten und 20% der juvenilen Patienten (Abb.5.3).

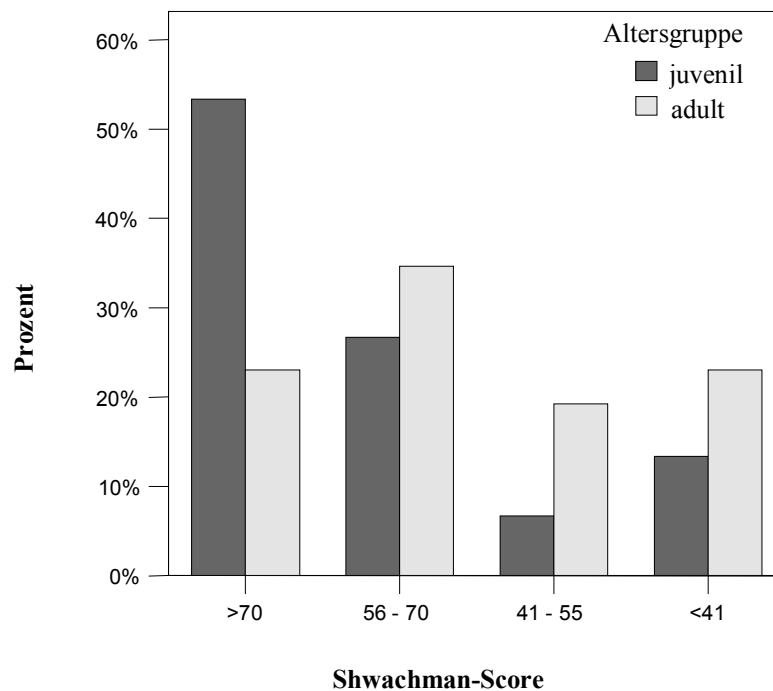


Abb.5.3: Altersgruppenbezogene Verteilung des gruppierten Shwachman-Scores

Die Lungenfunktionsparameter zeigten folgende Ergebnisse: Der Mittelwert von FEV 1 betrug bei jugendlichen Probanden 81,4% (SD±28,8) und bei erwachsenen Patienten 61,6% (SD±30,7). Ein stark erniedrigtes FEV 1 ließ sich bei 19,6% der Untersuchten; eine moderate Verminderung bei 26,8% nachweisen.

Die folgende Abbildung stellt das Verhältnis zwischen juvenilen und adulten Patienten dar. 61,6% der Erwachsenen und 30% der Jugendlichen zeigten ein moderat bzw. stark erniedrigtes FEV 1 (Abb.5.4).

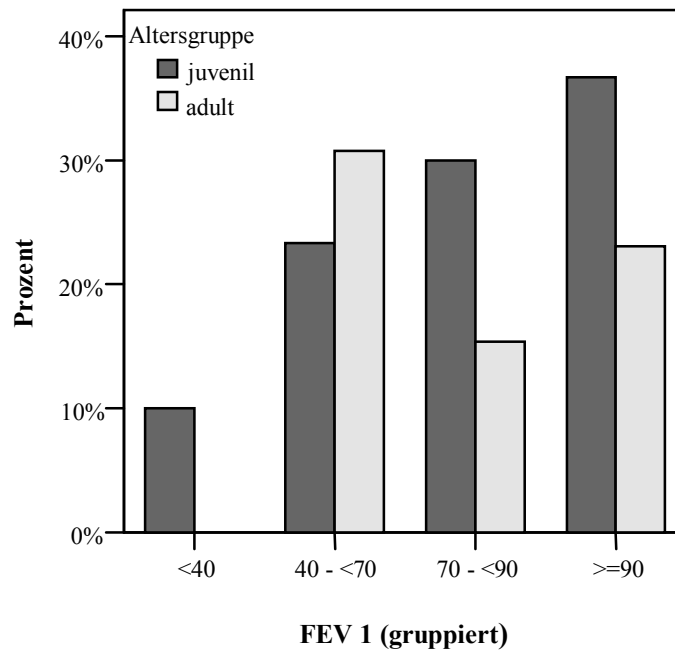


Abb.5.4: Altersgruppenbezogene Verteilung des gruppierten FEV 1-Wertes

Für MEF 25 ließen sich im Kontext zu FEV 1 gleichartige Ergebnisse nachweisen. Eine starke Verminderung war bei mehr Erwachsenen (38,5%) als bei Jugendlichen (13,3%) festzustellen. Moderate Verminderungen zeigten 23,1% der Adulten und 13,3% der Jugendlichen. Insgesamt war bei 24 Patienten (42,9%) eine starke bzw. moderate Minderung des MEF 25 festzustellen (Abb.5.5).

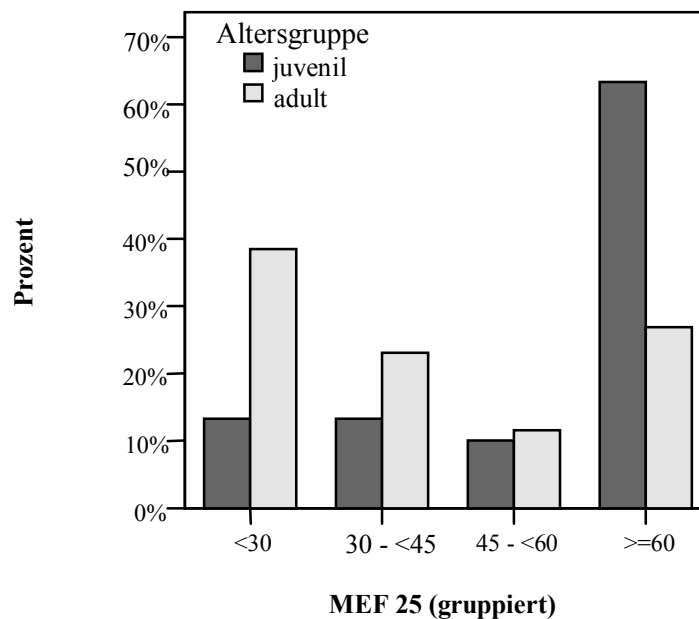


Abb.5.5: Altersgruppenbezogene Verteilung des gruppierten MEF 25-Wertes

5.3 Quantitativer Ultraschall am Os Kalkaneus der Querschnittstudie mit erweiterter Patientenzahl

BUA

Alle BUA Z-Scores korrelierten gemäß einer Korrelationsanalyse nach Pearson untereinander:

- a) größen- und gewichtsadaptierte Werte - höchste Korrelation ($r=0,98$, $p<0,0000005$)
- b) alters- und größenassoziierte Werte - zweithöchste Korrelation ($r=0,86$, $p<0,0000005$)
- c) alters- und gewichtsassoziierte Werte - Nachweis einer Korrelation ($r=0,78$, $p<0,0000005$).

SOS

Ähnlich den BUA-Werten zeigten sich nach der Durchführung der Pearsonschen Korrelationsanalyse starke Korrelationen für die SOS Z-Scores:

- a) größen- und gewichtsadaptierte Werte - höchste Korrelation ($r=0,91$, $p<0,0000005$)
- b) alters- und größenassoziierte Werte - zweithöchste Korrelation ($r=0,95$, $p<0,0000005$)
- c) alters- und gewichtsassoziierte Werte - Nachweis einer Korrelation ($r=0,88$, $p<0,0000005$).

Nachstehende Tabelle und Abbildung verdeutlichen die Streuung der Ultraschallparameter (Tab.5.6/Abb.5.6).

Tab.5.6: Kategorielle Verteilung der sonographischen Parameter für juvenile (N= 30) und adulte (N=26) CF-Patienten in SD-Scores
(A= Altersbezogen, H= Größenbezogen, W = Gewichtbezogen, SDS = Standard Deviation Score, T= T-score)

	Ultraschall parameter	<-2,5 SD	≥-2,5 SD <-1 SD	≥-1 SD < 1 SD	≥+1 SD <+2,5 SD	≥+2,5 SD
Juvenile (<18 Jahre)	A BUA SDS	0	(6) 20%	(23) 76,6%	(1) 3,3%	0
	H BUA SDS	0	(6) 20%	(21) 70%	(2) 6,6%	(1) 3,3%
	W BUA SDS	0	(6) 20%	(21) 70%	(1) 3,3%	(2) 6,6%
	A SOS SDS	(2) 6,6%	(10) 33,3%	(16) 53,3%	(2) 6,6%	0
	H SOS SDS	(2) 6,6%	(10) 33,3%	(15) 50%	(3) 10%	0
	W SOS SDS	(2) 6,6%	(11) 36,7%	(16) 53,3%	(1) 3,3%	0
Adulte (≥18 Jahre)	A BUA T	0	(7) 26,9%	(15) 57,6%	(2) 7,7%	(2) 7,7%
	H BUA T	0	(5) 19,2%	(11) 42,3%	(6) 23%	(4) 15,3%
	W BUA T	0	(5) 19,2%	(11) 42,3%	(7) 26,9%	(3) 11,5%
	A SOS T	(2) 7,7%	(4) 15,4%	(18) 69,2%	(2) 7,7%	0
	H SOS T	(2) 7,7%	(2) 7,7%	(20) 76,9%	(2) 7,7%	0
	W SOS T	(2) 7,7%	(2) 7,7%	(20) 76,9%	(2) 7,7%	0

Bei Erwachsenen wurden die Werte des gleichgeschlechtlichen 18-jährigen Referenzkollektivs verwendet und daraus der T-Score errechnet.

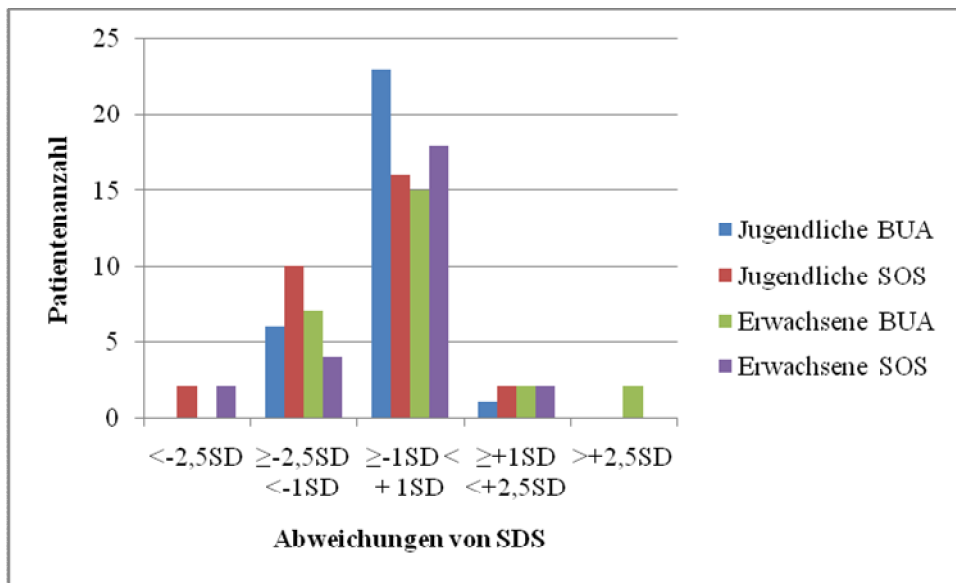


Abb.5.6: Exemplarische Verteilung der Ultraschallparameter bei adulten und juvenilen Patienten bezogen auf Richtwerte

Bei 20% der juvenilen Patienten ließen sich BUA Z-Scores < -1 SD dokumentieren. Dagegen wiesen bis zu 26,9% der adulten Patienten erniedrigte Werte ≤ -1 SD unter dem Referenzbereich auf.

Für SOS fanden sich bei maximal 43,3% der juvenilen und 23% der adulten Patienten Werte die mindestens -1 SD unter den Referenzwerten waren.

Die SOS Parameter zeigten, im Vergleich zu BUA Werten, Abweichungen von mehr als minus 2,5 SD vom Referenzbereich.

5.3.1 Korrelationsanalyse für Parameter der juvenilen Patienten

Starke Korrelationen ließen sich nachweisen zwischen FEV 1 und Shwachman-Score ($r=0,740$, $p<0,000005$) sowie MEF 25 und Shwachman-Score ($r=0,780$, $p<0,000002$). Gleichfalls korrelierten alle SOS- und BUA- Parameter (alters-, größen- und gewichtsadaptiert) untereinander.

Es ließen sich nachfolgende Zusammenhänge zwischen altersstandardisierten Ultraschall-Werten und dem Shwachman-Score erkennen. Die Korrelation zwischen altersstandardisierter BUA und Shwachman betrug $r=0,39$, $p<0,05$ sowie zwischen altersstandardisierter SOS und Shwachman $r=0,38$, $p<0,05$.

5.3.2 Korrelationsanalyse für Parameter der adulten Patienten

Bei dieser Analyse zeigten sich signifikant positive Korrelationen zwischen BUA T-Scores und SOS T-Scores ($r=0,77$, $p<0,0005$). Starke Zusammenhänge konnten erneut zwischen FEV 1 und MEF 25 sowie dem Shwachman-Score festgestellt werden.

Die Korrelationsanalyse der adulten Patienten wies signifikante Korrelationen zwischen dem T-Score der BUA und den klinischen Parametern Shwachman-Score ($r=0,58$, $p<0,002$), MEF 25 ($r=0,48$, $p<0,02$) und dem FEV 1 ($r=0,49$, $p<0,02$) auf. Ebenso war eine mäßige signifikante Korrelation zwischen dem SOS T-Score und dem Shwachman-Score nachweisbar ($r=0,44$, $p<0,05$).

5.3.3 Gesamtanalyse

Für junge Patienten wurden alters-, größen- und gewichtsassoziierte Standardabweichungen eingesetzt. T-Scores wurden bei Erwachsenen verwendet. Die Ergebnisse juveniler und erwachsener Patienten variierten.

Eine signifikante Korrelation konnte- alle Patienten betreffend - zwischen den beiden Ultraschallparametern nachgewiesen werden ($r=0,69$, $p<0,000005$).

Ebenfalls korrelierten die Parameter Shwachman-Score (SS), MEF 25 und FEV 1 hochsignifikant miteinander (SS – FEV 1: $r=0,83$; SS – MEF 25: $r=0,82$, FEV 1 – MEF 25: $r=0,89$).

Zusätzlich bestanden Korrelationen zwischen BUA Messwerten und dem Shwachman-Score ($r=0,404$, $p<0,002$) sowie zwischen BUA und FEV 1 ($r=0,3$ $p<0,05$). Weiterhin konnten signifikante Korrelationen zwischen SOS und dem Shwachman-Score ($r=0,32$, $p<0,02$) gefunden werden (Abb.5.7- 5.10).

Folgende Abbildungen sollen die Zusammenhänge verdeutlichen:

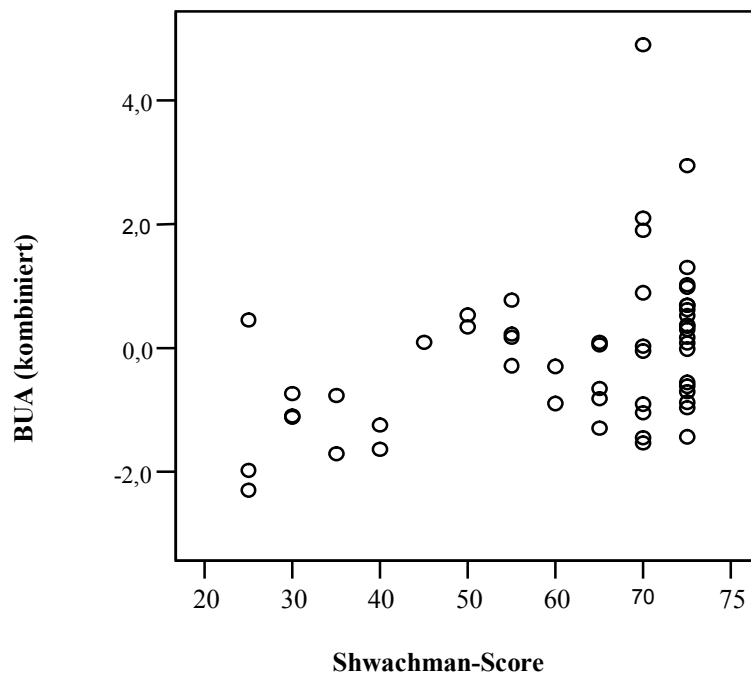
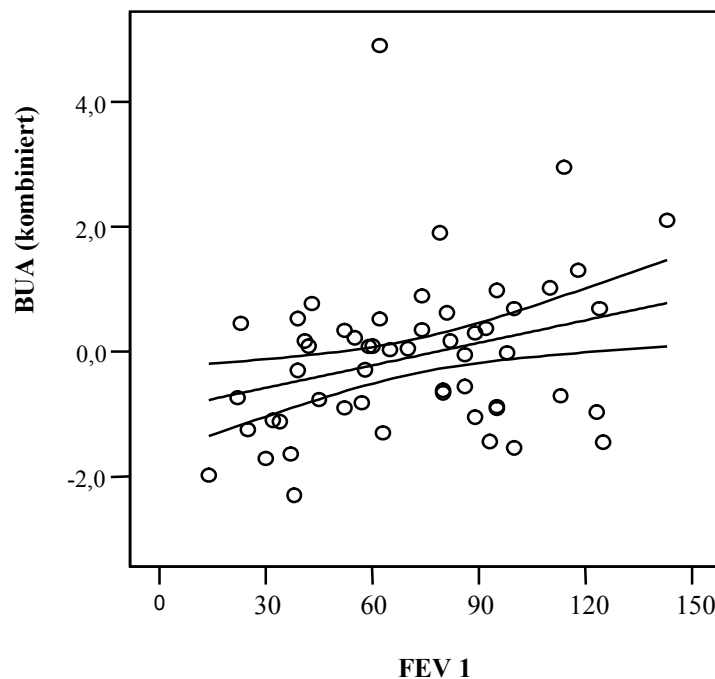


Abb.5.7: Streudiagramm für kombinierte, BUA-Werte in Abhängigkeit vom Schwachman Score



**Abb.5.8: Streudiagramm für kombinierte, BUA-Werte in Abhängigkeit von FEV 1
Angabe der Regressionsgerade mit 95%-Konfidenzintervall**

BUA und FEV 1 waren jeweils normalverteilt, daher war die Errechnung der Regressionsgerade mit 95% Konfidenzintervall zulässig.

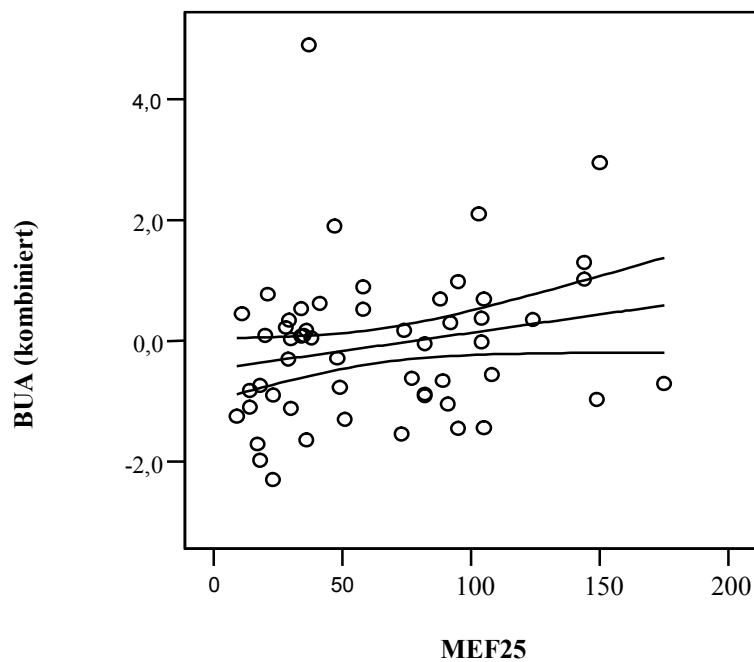


Abb.5.9: Streudiagramm für kombinierte, BUA-Werte in Abhängigkeit von MEF 25
Angabe der Regressionsgerade mit 95%-Konfidenzintervall

BUA und MEF 25 waren jeweils normalverteilt, die Errechnung der Regressionsgerade mit 95% Konfidenzintervall war zulässig.

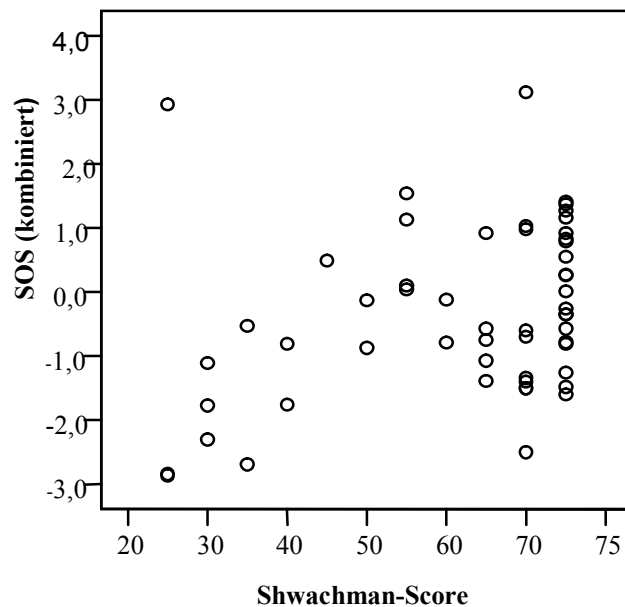


Abb.5.10: Streudiagramm für kombinierte SOS-Werte in Abhängigkeit vom Shwachman-Score

SOS und Shwachman Score waren jeweils normalverteilt, ergo war die Errechnung eines Streudiagramms zulässig.

Abschließend ließ sich festgehalten, dass je niedriger die altersstandardisierten Ultraschallparameter (BUA/SOS) waren, desto schlechter der Krankheitszustand des Patienten war. Die zuletzt genannten positiven Korrelationen zwischen BUA, SOS und Parametern der Lungenfunktion sowie des Shwachman Scores belegen diesen Zusammenhang.

5.3.4 Untersuchungen weiterer Einflussparameter

Zusammenhänge zwischen der Häufigkeit bakterieller Keimbesiedlung der Atemwege und einer Steroid Therapie waren darüber hinaus von Interesse. Die Parameter Shwachman-Score, FEV 1, MEF 25, BUA und SOS wurden zu dieser Analyse herangezogen. Um den Einfluss von Alter und Geschlecht zu berücksichtigen wurden entsprechende Z-/ bzw. T-Scores berücksichtigt.

Durch eine univariante, mehrfaktorielle Varianzanalyse wurde versucht eventuelle Zusammenhänge nachzuweisen. In die Begutachtung wurden dabei nur Haupteffekte mit einbezogen. Aufgrund multipler Testung wurden so nur Effekte mit $p < 0,01$ als signifikant betrachtet.

In der nachfolgend durchgeführten Varianzanalyse ließen sich signifikante Einflussfaktoren - sowohl zwischen einer *Pseudomonas aeruginosa* Besiedlung und dem Vorliegen einer Fraktur- auf den Shwachman-Score feststellen. Den größten Einflussfaktor stellte hierbei *Pseudomonas aeruginosa* auf den Shwachman-Score dar.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich zwischen bakterieller Besiedlung der Atemwege sowie FEV 1 und MEF 25. Dabei wurde deutlich, dass eine *Pseudomonas* Besiedlung vor allem einen Einfluss auf MEF 25 hat.

Ferner zeigte sich bei adulten Patienten ein signifikanter Einfluss zwischen systemischer Steroid-Dauertherapie und BUA- und SOS-Werten. Für IgG wurde kein signifikanter Effekt beobachtet.

5.4 Längsschnittstudie

5.4.1 Beobachtungsdauer, Altersverteilung sowie Geschlechtsverteilung

Die Fälle verteilten sich wie folgt in Bezug auf Geschlecht und Altersgruppe. Es wurde jeweils das Alter zu Beginn der Beobachtungsreihe berücksichtigt (Tab.5.7).

Tab.5.7: Alters- und Geschlechtsverteilung der Längsschnittstudie

		Geschlecht		Gesamt
		Männlich	Weiblich	
Altersgruppe	juvenil	8	5	13
	adult	10	12	22
Gesamt		18	17	35

Die Beobachtungsdauer zwischen der ersten und der letzten Messung betrug von 3 bis 85 Monaten. Die häufigsten Beobachtungszeitpunkte lagen zwischen dem 37. und dem 48. Monat, d.h. nach dem dritten und zwischen dem vierten Jahr sowie nach dem 60. Monat, dem fünften Beobachtungsjahr. Im dritten Jahr wurden acht Patienten (22,9%) und nach dem fünften Jahr 13 Patienten (37,1%) dokumentiert.

5.4.2 Verlauf klinischer Parameter

5.4.2.1 BMI SDS

Nachstehende Abbildung illustriert die Verteilung der BMI-SDS-Werte. Die Daten vom Beginn der Untersuchung wurden mit Hilfe der Boxplot-Darstellung in Kontext mit den Werten zum Ende der Studie gesetzt (Abb.5.11).

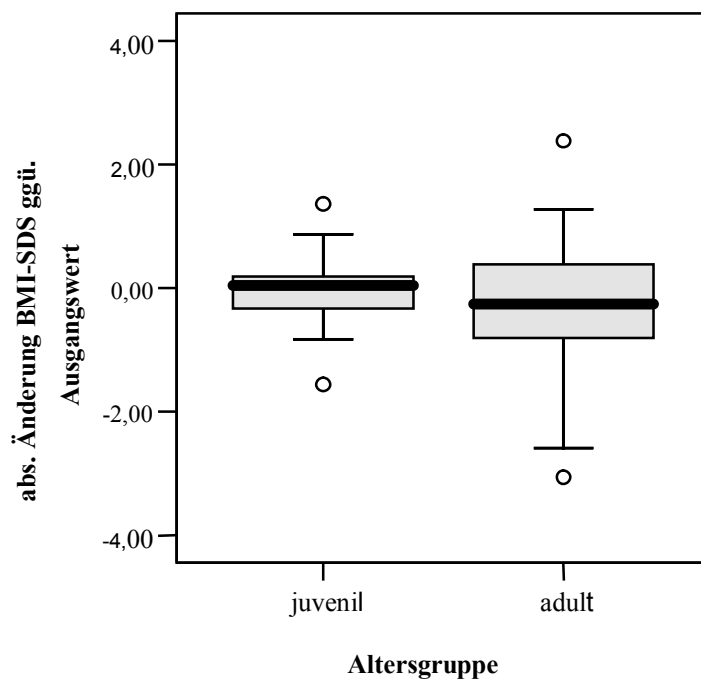


Abb.5.11: Vergleich der Änderung der BMI-SDS-Werte zum jeweils letzten Untersuchungstag gegenüber den Anfangswerten

Im Mittel ergab sich keine bzw. nur eine geringe Veränderung gegenüber den Ausgangswerten (juvenil: $-0,05 \pm 0,72$, adult: $-0,28 \pm 1,16$). Die Unterschiede bzgl. Mittelwert und Standardabweichung waren nicht signifikant. Generell ließ sich daher festzustellen, dass es hinsichtlich des BMI im Studienverlauf im Mittel keine Veränderung gab.

5.4.2.2 Shwachman-Score

25 (71,4%) von 35 Patienten wiesen hinsichtlich der Start- und Endwerte keine Änderung des Scores im Untersuchungszeitraum auf. Bei fünf Patienten war eine Erhöhung und bei fünf anderen Patienten eine Verringerung des Shwachman-Scores festzustellen.

5.4.2.3 FEV 1 und MEF 25

Die Parameter FEV 1 und MEF 25 kennzeichnete eine enge Kontextualität. Die parallele Entwicklung der zwei Parameter wurde aus der Analyse der Änderungen gegenüber den Vorwerten ersichtlich.

Bei einer Verringerung des FEV 1 gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich bei einer Gesamtzahl von 145 Beobachtungen in 48 Fällen eine Verringerung der MEF 25 gegenüber dem Ausgangswert. Bei einer Erhöhung des FEV 1 war in 47 Fällen ebenfalls eine Steigerung von MEF 25 festzustellen. Die nachstehende Tabelle zeigt diese Zusammenhänge zu allen Zeitpunkten - außer zu den Anfangszeitpunkten- auf (Tab.5.8).

Tab.5.8: Kreuztabelle der Richtungen von Änderungen gegenüber den Vorwerten für MEF 25 und FEV 1 zu allen Zeitpunkten

		Änderung MEF 25 ggü. Vorwert			Gesamt
		Verringerung	Keine Änderung	Erhöhung	
Änderung FEV 1 ggü. Vorwert	Verringerung	48	1	16	65
	Keine Änderung	6	3	3	12
	Erhöhung	17	4	47	68
Gesamt		71	8	66	145

5.4.3 Einfluss der Steroid-Therapie auf Ultraschallparameter

Der Einfluss inhalativer Steroid-Behandlung sowie einer systemischen Kurzzeit- und Langzeit-Steroid-Therapie wurde anhand von Kreuztabellen untersucht. Änderungen der Ultraschallparameter wurden bzgl. des Vorliegens einer Glukokortikoidtherapie analysiert.

Ergebnisse nach Applikationsart :

1. inhalative Steroidtherapie: in 20 (30,3%) Beobachtungszeitpunkten war eine Abnahme der BUA im Therapiezeitraum messbar ($p=0,7$) und eine Reduktion der SOS in 27 (37%) Beobachtungsfällen ersichtlich ($p=0,19$).
2. systemische Kurzzeitsteroidtherapie: eine Minderung der BUA im Verlauf der Therapie war in drei (4,5%) Beobachtungszeitpunkten nachweisbar ($p=0,63$). Ein Abfall der SOS wurde dagegen in nur zwei (2,7%) Punkten aufgezeichnet ($p=0,23$).
3. systemische Dauertherapie: es zeigte sich in neun (13,6%) Beobachtungszeitpunkten eine Abnahme von BUA während des Therapieverlaufs ($p=0,14$). Ein Minderung der SOS konnte in acht (10,3%) Fällen beobachtet werden ($p=0,81$).

Insgesamt ließen sich keine signifikanten Ergebnisse aufzeigen. Alle Abweichungen waren zufälliger Natur.

5.4.4 Verlauf der Ultraschallparameter

5.4.4.1 Korrelation der Z/T-Scores der Ultraschallwerte mit dem Alter

Die Untersuchungsgruppe (n= 35) wurde in juvenile und adulte Patienten unterteilt.

Unter 18 Jahre waren insgesamt 13 von 35 (37,1%) Patienten. Davon wurden 6 Patienten (17,1%) weniger als 48 Monate und 7 Patienten (20%) länger als 48 Monaten beobachtet.

22 der Patienten (62,9%) waren älter als 18 Jahre. Es wurden 8 Patienten (22,9%) weniger als 48 Monate und 14 Patienten (40%) über 48 Monate registriert.

Im Folgenden wurden die mittleren Differenzen im Z-Score zwischen letzter und erster Messung bezüglich Alter und Beobachtungsdauer untersucht (Varianz- und Kovarianz-Regressionsanalyse, sowie gepaarte T-Tests). Dabei zeigte sich, dass keine signifikante Korrelation zwischen den Z-Scorewerten von BUA bzw. SOS zum Alter, ebenso zwischen den Differenzen der Z-Scorewerten und der Beobachtungsdauer (BUA/Alter $r=0,3$, $p<0,060$; SOS/Alter $r=0,247$, $p<0,153$) dokumentiert werden konnte. In Varianzanalysen und Regressionsmodellen wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Zusammenhänge gefunden.

Als Tendenz ergab sich, dass sich bei einer Beobachtungsdauer von über 48 Monaten von der ersten bis zur letzten Messung, eine Abnahme der Z- und T-Scores der BUA und der SOS nachweisen ließ. Bei Kindern und Jugendlichen (BUA Mittlere Differenz -0,3072, SD 2,01; SOS mittlere Differenz -0,69 SD 1,2) zeigte sich die Ausprägung stärker als bei Erwachsenen (BUA mittlere Differenz -0,14 SD 1,1, SOS mittlere Differenz -0,52, SD 1,25).

Am deutlichsten zu erkennen war die Abnahme des SOS-Z-Scores bei Kindern und Jugendlichen, bei einer Beobachtungsdauer von ein bis zwei Jahren (mittlere Differenz -0,47, 95% Konfidenzintervall -7,2...-2,3, $p=0,003$) sowie bei Erwachsenen bei einer Beobachtungsdauer von zwei bis drei Jahren (mittlere Differenz -0,39, 95% Konfidenzintervall -7,4...-0,36, $p=0,032$).

5.5 Exemplarische Langzeit-Einzelauswertung bei drei Patienten

Nachfolgend werden drei Beispiele für Einzelverläufe von BUA und SOS unter dem Einfluss von positiven und negativen Faktoren dargestellt.

5.5.1 Einfluss von negativen Faktoren

5.5.1.1 Inhalative Glukokortikoidtherapie, *Pseudomonas aeruginosa*

Eine allmähliche Minderung sowohl der BUA, als auch der SOS zeigte sich bei einem jugendlichen Patienten. Der Patient erhielt eine inhalative Steroidtherapie. Zusätzlich bestand als negativer Einflussfaktor eine Dauerbesiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* (Abb.5.12).

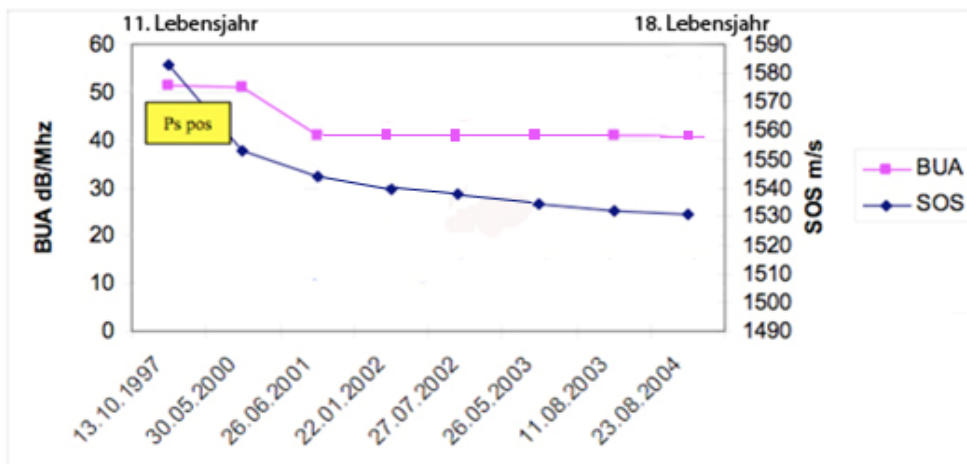


Abb.5.12: Langzeitverlauf A.B. geb. 1986

Die Auswertung von FEV₁ war bei diesem Beispielpatienten nicht möglich, da sich die Werte um 100 bewegten.

5.5.2 Einfluss von positiven Faktoren (Gewichtszunahme, PEG, Bisphosphonattherapie)

5.5.2.1 Anlage einer Perkutanen endoskopischen Gastrostomie

Bei einem jugendlichen Patienten wurde *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen. Es war zunächst eine Abnahme der quantitativen Ultraschallparameter festzustellen. Der positive Effekt einer Gewichtszunahme setzte nach der Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) im Jahr 1998 ein. Im weiteren Verlauf ließ sich ein Ansteigen von BUA, SOS sowie der Lungenfunktion dokumentieren (Abb.5.13).

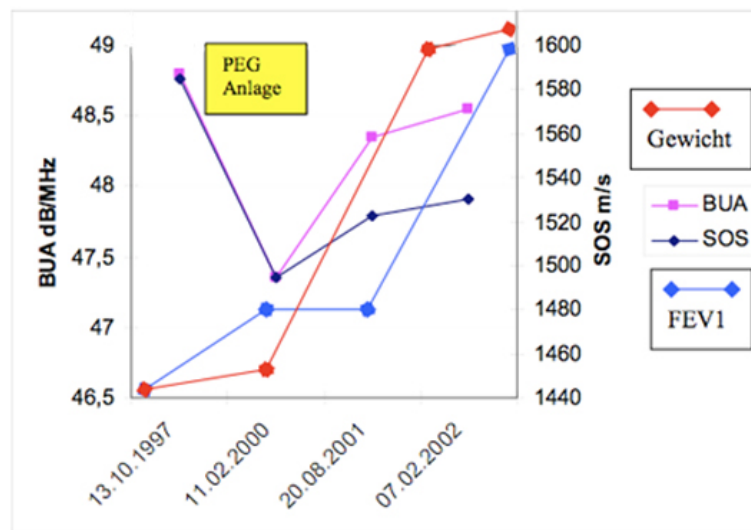


Abb.5.13: Langzeitverlauf C.F. geb. 1985

5.5.2.2 Bisphosphonattherapie

Der Krankheitsverlauf eines erwachsenen Patienten wurde in der folgenden Abbildung dargestellt. Durch systemische Steroidtherapie im Rahmen einer ABPA-Therapie wurde zunächst eine Abnahme der Ultraschallwerte beobachtet. Positiv wirkte sich eine Bisphosphonattherapie aus. Nach ihrem Einsatz gelang eine Verbesserung der Vorwerte (Abb.5.14).

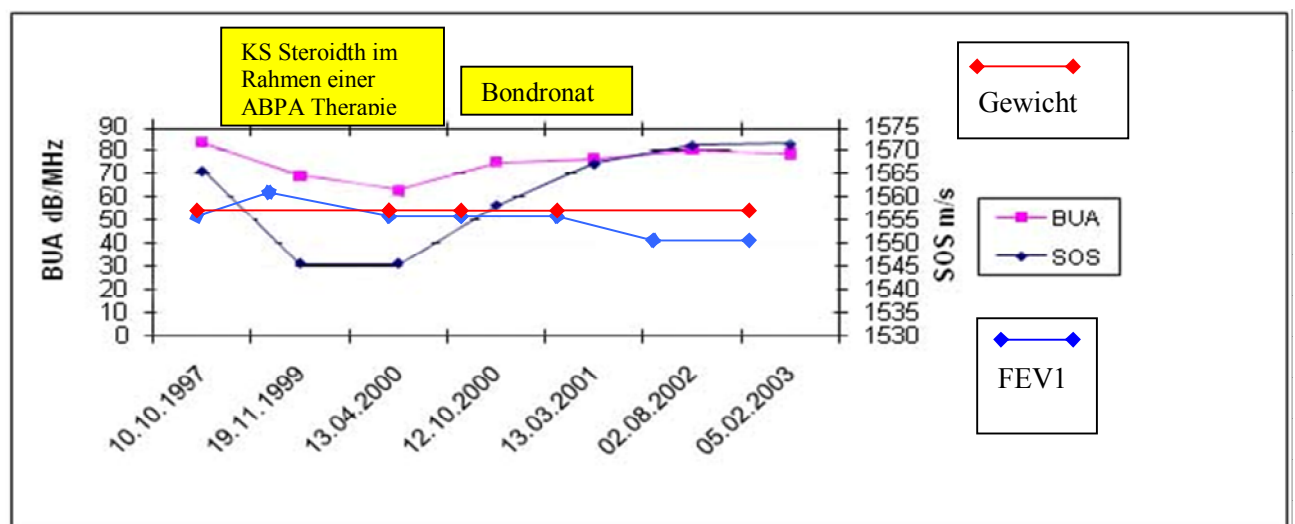


Abb.5.14: Langzeitverlauf K.J. geb. 1968

6 Diskussion

Aufgrund der Fortschritte in der Medizin ist die Lebenserwartung von CF-Patienten in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich angestiegen. Viele CF-Patienten erreichen heute das Erwachsenenalter. Diese positive Entwicklung führt jedoch dazu, dass die früher weniger relevanten Begleiterkrankungen der Zystischen Fibrose zu ihrer Diagnose und Behandlung wesentlich an Bedeutung gewinnen. Bei der CF-assoziierten Osteoporose (Aris et al. 2004), die bereits bei Kindern mit CF auftreten kann, ist eine rechtzeitige Diagnosestellung wichtig (Henderson et Madsen 1996). Eine krankheitsbegleitende Verlaufsdagnostik ist von großer Bedeutung, um Dichteverluste des Knochens frühzeitig zu erfassen und therapeutisch intervenieren zu können. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung der klinischen Möglichkeiten der mit quantitativem Ultraschall gemessenen Knochenparameter bei CF-Patienten.

Bevor die Ergebnisse der vorliegenden Studie näher besprochen werden, soll auf wesentliche Vor- und Nachteile der eingesetzten Methode und allgemeine Limitationen der Studie eingegangen werden.

6.1 Vor- und Nachteile sowie Limitationen der eingesetzten Methode und der Studie

6.1.1 Vorteile

Die Standardmethoden zur Messung der Knochendichte (DXA und QCT) sind mit einer Strahlenbelastung für die Patienten verbunden. Für Kinder und junge Erwachsene sind Methoden ohne ionisierende Strahlen wie der quantitative Ultraschall vor diesem Hintergrund sehr interessant. Daher gewinnen sie in der wissenschaftlichen und klinischen Arbeit immer mehr an Bedeutung.

Die quantitative Ultraschalluntersuchung ist eine preiswerte Methode mit Messgeräten, die leicht transportiert werden können. Zur Qualitätssicherung und Prüfung der Messgeräte stehen von einigen Herstellern entsprechende Phantome zur Verfügung.

Eine schlechte Reproduzierbarkeit der Messergebnisse ist nur bei Systemen gefunden worden, bei denen eine direkte Ankopplung an die Haut besteht (Herd et al. 1993).

Geräte, bei welchen die Ankopplung über ein Wasserbad oder - wie in der vorliegenden Arbeit verwendet - mittels eines Ultraschallgels erfolgt, weisen eine hohe Vergleichspräzision der Messwerte auf. Dies ist sowohl für Messungen in vitro (Glüer et al. 1993, Kann et al. 1993) als auch in vivo (Njeh et al. 2001, Roux et al. 1996) gezeigt worden.

Zusätzlich fanden einige Studien bei Erwachsenen, dass quantitative Ultraschallverfahren nicht nur Aussagen über die Knochendichte treffen können, sondern auch Informationen über die Knochenarchitektur, die Materialqualität des Knochens und die Elastizität geben können (Glüer et al. 1996, Hans et al. 1998).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Kalkaneus als Messort gewählt, da er für ultraschallbasierte Messgeräte besonders gut zugänglich ist. Die Überlagerung durch Weichteilgewebe, welche die Messergebnisse verfälschen kann, ist am Kalkaneus im Vergleich zu anderen Messorten, zum Beispiel dem distalen Radius, oder der Tibia geringer. Zudem besteht der Kalkaneus zu mehr als 90% aus trabekulärem Knochen mit hoher metabolischer Aktivität.

Aufgrund der hohen metabolischen Aktivität reagiert trabekulärer Knochen mehr auf altersbedingte -, krankheits- oder Therapie induzierte Veränderungen als kortikaler Knochen und ist damit besser zur Erkennung krankhafter Knochenveränderungen geeignet (Mundy 1995, Kann 2001). Zusätzlich ist der Kalkaneus gut zugänglich, weist eine einfache Geometrie auf und ist ein gewichttragender Knochen mit einem großen Spongiosavolumen und einer schmalen Kortikalis.

Als weiteren Vorteil konnten verschiedene Studien bestätigen, dass die Frakturnrate bei Erwachsenen durch am Kalkaneus gemessene BUA und SOS vorhergesagt werden kann (Bauer et al. 1997, Hans et al. 1996, Frost et al. 2001). Für Kinder mit Frakturen konnten signifikant reduzierte SOS-Werte dokumentiert werden (Schalamon et al. 2004).

6.1.2 Nachteile und Limitationen der Studie sowie Umgang damit

6.1.2.1 Generelle Nachteile der quantitativen Ultraschallmessung

Messmethoden mit Ultraschall erfassen die Knochenmineralisation indirekt über eine Änderung der Ultraschallgeschwindigkeit und der Schallwellenabsorption. Sowohl BUA- als auch SOS-Werte werden bei Systemen, bei denen die Ankopplung über Ultraschallgel erfolgt, von zahlreichen weiteren Faktoren, darunter der Stärke des umgebenden Fett- und Weichteilgewebes, der Muskelmasse, der Temperatur, der Ankopplung, des Schweißes und des Hautturgors beeinflusst (Cheng et al. 1999).

Die indirekte Messung und der Einfluss weiterer Faktoren führen dazu, dass eine Abschätzung der Knochendichte, wie sie von anderen Verfahren (DXA bzw. QCT) geliefert wird, mit ultraschallgestützten Verfahren nicht möglich ist, auch wenn SOS- und BUA-Werte eng mit der Knochendichte assoziiert sind (Hans et al. 1999). Dies ist nicht unproblematisch, da definitionsgemäß (WHO 1994) für eine Knochendichtemessung bzw. Erfassung der Knochenmineralisation direkt gemessene Ergebnisse gefordert werden, viele Referenzwerte und Studien beziehen sich darauf (s.u.).

Zusätzlich ist festzuhalten, dass die Präzision verschiedener Ultraschallgeräte auch untereinander nicht vergleichbar ist. So wird der Varianzkoeffizient (CV) bei dem (wasserlosen) Hologic Sahara System für die BUA mit 0,8 – 2,5% und für die SOS mit 0,2–0,4% angegeben (Wünsche et al. 2000). Beispielsweise dagegen wird der Varianzkoeffizient, bei dem auf Wasserbad basierenden Achilles System (Achilles+; Lunar, Madison, WI) mit 1,6% für BUA und 0,35% für die SOS deklariert (Alenfeld et al. 2002).

6.1.2.2 Einflussfaktoren auf Messergebnisse am Kalkaneus

Einwirkung von körperlicher Aktivität, Körpergröße und Körpergewicht

Es wurde beobachtet, dass vermehrte körperliche Aktivität wie regelmäßiges Training zu einem signifikanten linearen Anstieg der kalkanealen Ultraschallparameter führt (Yung et al. 2005). Eine allgemeine positive Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und der Knochendichte wurde dabei sowohl für die gesunde Bevölkerung als auch für Personen mit Zystischer Fibrose nachgewiesen (Aris et al. 2004, Bhudhikanok et al. 1998, Elkin et al. 2001, Gibbens et al. 1988, Haworth et al. 1999).

Bei der Anwendung linearer osteodensitometrischer Messverfahren wurde zudem ein erheblicher Einfluss der Körpergröße und vermutlich indirekt auch des Gewichts und der damit verbundenen größeren Belastung auf die gemessene Knochendichte festgestellt. In kürzeren Knochen wurde z.B. ein anderer Wert gemessen als in längeren, obwohl die reale Knochendichte bei beiden gleich ist (Rauch et Schönau 2000, Schönau 1998). Die Absorption wird dabei von der Fußbreite (und der Körpergröße) beeinflusst, da mit verlängerter Durchlaufstrecke die Absorption zunimmt und somit eine Abnahme der Amplitude erfolgt.

Dies spiegelt sich auch in den mit zunehmender Körpergröße und somit zunehmender Fußbreite ansteigenden Referenzwerten wieder.

Diese Einflüsse müssen bei den Auswertungen der Ergebnisse berücksichtigt werden, da sonst möglicherweise Unterschiede gefunden werden, die nicht durch die Erkrankung, sondern durch andere körperliche Parameter zustande kommen.

In unserer Klinik wurden Richtwerte der sonographischen Eigenschaften des Kalkaneus bei 3299 gesunden Kindern und Jugendlichen erstellt (Wünsche et al. 2000), welche als lokale Referenz herangezogen wurden. Somit konnten die Ergebnisse der Studien aus der vorliegenden Arbeit unter Berücksichtigung von Lebensalter, Körpergröße und Gewicht direkt mit diesen Referenzwerten verglichen werden, was den Einfluss der genannten Wachstumsgrößen auf die Messwerte und eine hieraus möglicherweise resultierende Verfälschung der Ergebnisse weitgehend reduziert.

6.1.3 Externe Einflussfaktoren

Problematisch bei der Bestimmung der Absorption und Geschwindigkeit des Ultraschalls ist neben den bereits genannten Faktoren die Abhängigkeit der Ergebnisse von externen Parametern wie z.B. der Umgebungstemperatur oder der exakten Positionierung der zu untersuchenden Knochen was die Präzision der Methode einschränkt. Dem wurde dadurch entgegengewirkt, dass die Untersuchungen unter möglichst konstanten Bedingungen, d.h. möglichst gleichbleibender Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit, erfolgten. Zusätzlich wurde dasselbe Gerät (SAHARA) wie bei der Erhebung der Referenzwerte benutzt, was außerdem das genannte Problem der Vergleichbarkeit der Ergebnisse unterschiedlicher Ultraschallgeräte löst.

Zur exakten Positionierung wurden Positionierungshilfen verwandt, die Schwankungen und Bewegungsartefakte weitgehend ausschlossen.

6.1.4 Limitationen der Studie aufgrund der Stichprobengröße

In den für diese Arbeit verwendeten Studien ist die Stichprobe nicht groß. Die Stichprobenanzahl reduzierte sich weiter durch die erforderliche Unterteilung in juvenile und adulte Patienten.

Daher wurden bereits moderate Korrelationen als bedeutsam gewertet, vorausgesetzt, bei den statistischen Korrelationstests wurde eine Signifikanz von $p \leq 0,05$ erreicht.

6.2 Referenz- und Schwellenwerte

6.2.1 Definitionen und Einordnung

Die WHO-Richtlinien zur Definition der Osteopenie und Osteoporose beziehen sich auf die DXA an der LWS, am Schenkelhals und Unterarm (The WHO Study Group 1994). Für die Unterteilung in Schweregrade werden dabei im Erwachsenenalter T-Scores verwendet (T-Score: Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektivs) und die Standardabweichung (Standard deviation = SD) berücksichtigt.

Dabei wird als Grundlage der Mittelwert der Knochendichte gesunder, gleichgeschlechtlicher Menschen um die 30, d.h. zum Zeitpunkt der „peak bone mass“ herangezogen.

Die Osteoporose wird von der WHO anhand der Knochendichte (Bone mineral density = BMD) und der T-Scores (Schwellenwerte) in verschiedene Schweregrade unterteilt (Kanis and The WHO Study Group, 1994):

- a) Osteopenie: T-Score zwischen -1 SD und -2,5 SD
- b) Osteoporose mit Frakturgefährdung: T-Score unter -2,5 SD bzw.
- c) schwere = klinisch (manifeste) Osteoporose (mit typischen Frakturen)

Im Kindesalter werden Z-Scores für die Therapieentscheidung herangezogen. Der Z-Score bezeichnet die Abweichung des Messwertes des Patienten vom Mittelwert des Referenzkollektivs alters- und geschlechtsgleicher gesunder Personen. Die Ergebnisse der quantitativen Ultraschallparameter können nicht mit den Schwellenwerten der T- u. Z-Scores zur Osteoporosedefinition gleichgesetzt werden. Dies hat auch messmethodische Ursachen, aus denen höhere Schwankungen des quantitativen Ultraschalls resultieren. Größere Schwankungen führen, im Vergleich zur genannten Referenzpopulation für QCT oder DXA, zu größeren Standardabweichungen in der Referenzpopulation für QUS-Verfahren (Wünsche et al. 2000). Verschiedene Studien zeigen, dass bei Anwendung der WHO-Kriterien nur wenige mit QUS-Verfahren untersuchte Patienten T-Scores $< -2,5$ SD (bzw. auch weniger Patienten < -1 SD) erreichen, obwohl bei deutlich mehr Patienten eine mittels DXA ermittelte Osteoporose oder Osteopenie besteht (Faulkner et al. 1998, Hans et al. 1998).

Frost et al. untersuchten bei postmenopausalen Frauen, ob und wie WHO-Kriterien auf ultraschallgemessene Parameter bei Erwachsenen anwendbar sind, bzw. welche alternativen T-Scores verwendet werden können (Frost et al. 2000). In ihrer Studie verglichen sie mit verschiedenen Geräten, darunter auch das in unserer Studie verwendete SAHARA-Gerät, DXA-Messungen mit QUS-Messungen.

Sie kamen zu dem Resultat, dass bei allen QUS-Messungen der Schwellenwert zur Diagnose von Osteoporose signifikant niedriger ist, als bei den WHO-Diagnosekriterien und diese somit nicht auf die Ergebnisse von QUS-Messungen am Kalkaneus anwendbar sind.

Unter Heranziehung der eigenen Ergebnisse sowie der Ergebnisse weiterer Studien schlagen Frost et al. einen T-Score von -1,80 als Osteoporose-Schwellenwert für die verwendeten Geräte vor. Bislang sind Schwellenwerte und Kriterien zur Diagnose von Osteoporose oder Osteopenie für QUS-Untersuchungen nicht klar definiert, auch wenn die Erläuterungen von Frost et al. Hinweise liefern, dass die Schwellenwerte der QUS deutlich unter denen der DXA liegen.

Die praktische Bedeutung der Ergebnisse von Knochendichtemessungen für einen einzelnen Patienten liegt aber vor allem darin, festzustellen ob überhaupt ein erhöhtes Frakturrisiko besteht, da weitere therapeutische Maßnahmen hierauf abgestimmt werden müssen.

In verschiedenen Studien fanden sich Hinweise auf ein erhöhtes Frakturrisiko bei Ultraschallwerten < -1 SD (Frost et al. 2001, Hans et al. 1996, Krieg et al. 2006). Bei Z-Werten ≤ -1 SD ist, je nach Messmethode und Messort (CF-Report–Ausgabe 12 – Osteoporose–M. Barker) das Frakturrisiko um das 1,2 – 6,4-fache erhöht. Da anhand von Ultraschallergebnissen eine exakte Diagnose nach den WHO-Kriterien nicht möglich ist, wird diese bei der Ergebnisbeschreibung nicht vorgenommen. Stattdessen scheint es sinnvoll, sich auf ein erhöhtes Frakturrisiko zu konzentrieren und Patienten mit Werten < -1 SD zu identifizieren. Anzumerken ist, dass sich die bisherigen Erläuterungen auf Studien an Erwachsenen bezogen. Bezüglich der QUS-Messungen an Kindern und Jugendlichen sind bislang keine fundierten Angaben zu T-Scores, Z-Scores oder Schwellenwerte für ein erhöhtes Frakturrisiko vorhanden, auf die die Ergebnisse unserer Studie bezogen werden könnten.

6.2.2 In dieser Studie verwendete Referenz- und Schwellenwerte

Da die Mehrheit der CF-Patienten die „peak bone mass“ nicht erreicht, empfehlen Haworth et al. für diese Personengruppe allgemein die Verwendung von Standard-Deviations-Scores (SDS, Z-Scores), die sich auf alters- und geschlechtsgleiche Referenzwerte beziehen.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche liegt die mit dem SAHARA-Messgerät generierte Referenzstichprobe zum QUS am Kalkaneus von Wünsche et al. (2000) mit alters-, größen- und gewichtsbezogenen Referenzwerten (BUA, SOS) vor. Dies ermöglicht einen direkten Vergleich unserer juvenilen CF-Patienten mit gesunden Altersgenossen. Entsprechend der Empfehlungen von Haworth et al. wurden die BUA- und SOS-Werte der juvenilen CF-Patienten in der vorliegenden Studie zur unabhängigen Beurteilbarkeit in SD-Scores umgerechnet, analog zum Z-Score der Osteologie Erwachsener, als Differenz von Messwert und Referenzmittelwert, dividiert durch die Standardabweichung des Referenzbereichs.

Erwachsene

Die vom Hersteller des SAHARA-Geräts vorgegebenen Referenzwerte für Erwachsene wurden für die vorliegende Studie nicht übernommen, da diese als Schätzwerte für ein Referenzkollektiv dienen, in dem die Personen die „peak bone mass“ bereits erreicht haben. Ein lokales Referenzkollektiv liegt bei dieser Studie für Erwachsene nicht vor. Daher konnte keine Umrechnung in Z-Scores durchgeführt werden. Das heißt, die Messungen der Patienten über 18 Jahren, wurden mit denjenigen der 18-jährigen gesunden Altersgenossen verglichen. Ebenso wurden gewichts- und größenassoziierte Messwerte auf die des 18-jährigen geschlechtsgleichen Referenzkollektivs bezogen.

Ausschließlich für Erwachsene vorhanden sind die vom Saharamessgerät ermittelten Werte, des estimated BMD und des Quantitativen Ultrasound Index (QUI= Elastizitäts-/Steifheits-Index) vorhanden. Diese Messwerte wurden daher für weitere Analysen nicht berücksichtigt.

6.3 Ergebnisse der Querschnittstudien

6.3.1 BUA- und SOS-Ergebnisse und Vergleich mit dem Referenzkollektiv

6.3.1.1 Einordnung

Damit die Ergebnisse unserer Studie eingeordnet werden können, soll zunächst ein Überblick über bisherige Studien zur direkten Knochendichtemessung, bzw. zu quantitativem Ultraschall, bei Patienten mit Osteopenie bzw. Osteoporose allgemein und bei Patienten mit Zystischer Fibrose gegeben werden.

Studien zur Diagnose von Osteopenie und Osteoporose mittels QUS

Jaworski et al. führten Vergleichsmessungen (DXA und QUS) zwischen gesunden Kindern und Kindern mit aus unterschiedlichen Vorerkrankungen resultierender Osteopenie, durch (Jaworski et al. 1995). Hierbei hatten Kinder mit einer Osteopenie, abgeschätzt mit DXA, im Vergleich zu gesunden Kindern auch erniedrigte BUA- und SOS-Werte im QUS.

Wendt et al. untersuchten 1996 55 osteoporotische Frauen im Alter von 43 bis 85 Jahren und 181 gesunde Frauen im Alter von 20 bis 80 Jahren mittels Ultraschall, um zu überprüfen, ob sich über die Ultraschallergebnisse eine Osteoporose diagnostizieren lässt. Sie konnten nachweisen, dass die Ultraschallmesswerte (BUA, SOS und Stiffness-Index) der osteoporotischen Frauen signifikant unter denen der gesunden Frauen lagen. Für den Stiffness-Index fanden sie in Bezug auf die Diagnose einer Osteoporose eine Spezifität von 85% und eine Sensitivität von 77% und zogen aus ihrer Studie den Schluss, dass sich die Ultraschallmessung als Screeningtest für die Osteoporosediagnostik eignet.

Mulleman et al. konnten für Männer mit Osteoporose ebenfalls signifikant verminderte BUA- und SOS-Werte belegen (Mulleman et al. 2002).

Auch in weiteren Studien wurde bei Patienten mit Osteoporose oder metabolischen Knochenerkrankungen eine Verminderung der Ultraschallparameter beobachtet (Bauer et al. 1997, Grampp et al. 1997, Kanis 1994).

Studien zu Osteopenie und Osteoporose bei Patienten mit Zystischer Fibrose (Ultraschall und klassische Messmethoden)

Speziell bei Patienten mit Zystischer Fibrose wurde in zahlreichen Studien eine reduzierte Knochendichte festgestellt, wobei die Messungen vorwiegend mit DXA durchgeführt wurden (Aris et al. 1999, Conway et al. 2000, Donovan et al. 1998, Gronowitz et al. 2003, Haworth et al. 1999, Laursen et al. 1999). So dokumentierten Haworth et al. bei 151 erwachsenen CF-Patienten erniedrigte Z-Scores von < -2 SD bei 34% der Patienten an einen oder mehreren Skelettanteilen. Gemessen wurde mit DXA bzw. QCT an der LWS, dem proximalen Femur und dem (ultra-)distalen Radius (pQCT) (Haworth et al. 1999).

Gronowitz et al. fanden bei 37% der CF-Patienten mit der DXA erniedrigte Knochendichtewerte an der LWS und bei 39% der Patienten verminderte Werte am Femurhals (Gronowitz et al. 2003).

Aris et al. konnten bei 84% der von ihnen untersuchten männlichen CF-Patienten mittels DXA eine Osteopenie oder Osteoporose nachweisen (Aris et al. 1999).

Insgesamt zeigte sich in vielen Studien, in denen die Knochendichte an CF-Patienten mit direkten Messmethoden untersucht wurde, eine erhöhte Inzidenz der Osteopenie und Osteoporose (7-13%) (Bachrach et al. 1994, Gibbens et al. 1988, Grey et al. 1993, Henderson et Madsen 1996).

Besonders interessant für verschiedene Fragestellungen unserer Studie sind die Ergebnisse der Untersuchung von Flohr et al., da hier sowohl DXA- als auch QUS-Messungen durchgeführt wurden (Flohr et al. 2002). Flohr et al. erfassten den Knochenstatus von 75 erwachsenen CF-Patienten an der LWS und am Femurhals mittels DXA sowie am Kalkaneus mittels QUS, wobei die QUS-Ergebnisse über den Stiffness-Index (Kombination der Parameter BUA und SOS) ausgedrückt wurden. Bei den DXA-Messungen lag der durchschnittliche T-Score bei -1,4 an der LWS und bei -0,54 am Femurhals. Der durchschnittliche T-Score des Stiffness-Index betrug -0,83. Bezogen auf die DXA-Ergebnisse diagnostizierten Flohr et al. bei 27% der Patienten eine Osteoporose nach den WHO-Kriterien (T-Score $< -2,5$ SD).

Des Weiteren fanden Flohr et al. eine starke Korrelation der mit DXA abgeschätzten Knochendichte mit dem BMI, dem FEV 1 und einer inhalativen Glukokortikoid-Therapie.

Zwischen dem Stiffness-Index und der mittels DXA ermittelten Knochendichte konnten moderate Korrelationen (0,49 bis 0,62, $p < 0,001$) nachgewiesen werden. Flohr et al. geben für den Stiffness-Index eine Sensitivität von 57% und eine Spezifität von 89% bezüglich der Diagnose von Osteoporose an.

Dazu ist anzumerken, dass Flohr et al. diejenigen Personen auswählten, deren DXA-T-Scores unter -2,5 SD lagen und die Berechnungen von Sensitivität und Spezifität dann mit einem Cut-Off-Wert des Stiffness-Index von ebenfalls -2,5 SD durchführten. Aufgrund der Ausführungen von Frost et al. sowie den weiteren Erläuterungen aus Punkt 6.2.1 kann hieraus aber nicht auf eine schlechtere Sensitivität der QUS-Ergebnisse per se geschlossen werden, da die Schwellenwerte bei QUS-Messungen nicht dieselben sind wie bei DXA-Messungen (Frost et al. 2000), hier aber gleichgesetzt wurden. Eher lässt sich aus diesen Beobachtungen von Flohr et al. ein Beleg für die Ergebnisse von Frost et al. (2000) zur Notwendigkeit niedrigerer Schwellenwerte für Ultraschallmessungen ableiten.

Schlussfolgerungen aus den Studien

Sowohl die Ergebnisse der krankheitsunabhängigen Studien als auch die Ergebnisse der Studien mit CF-Patienten legen eine enge Assoziation zwischen Knochendichte und den Ultraschallparametern BUA und SOS nahe. Insgesamt variieren die Ergebnisse der einzelnen Studien jedoch erheblich.

6.3.1.2 Ergebnisse unserer Studie

Juvenile Patienten

In der Studie von Wünsche et al., deren Untersuchungsergebnisse als Referenzkollektiv verwendet wurden, zeigte sich bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-18 Jahren ein Anstieg der BUA-Werte mit zunehmendem Alter sowie zunehmender Größe und zunehmendem Gewicht. Eine signifikante Korrelation der SOS-Werte mit Alter, Größe und Gewicht wurde nicht gefunden (Wünsche et al. 2000). Jaworski et al. fanden einen den Ergebnissen von Wünsche et al. entsprechenden Zusammenhang zwischen BUA-Werten und Alter, Größe und Gewicht (Jaworski et al. 1995). Sie stellten aber zudem in einer Studie mit 233 gesunden Kindern auch einen Zusammenhang zwischen einem Anstieg der SOS-Werte und einer Zunahme des Alters, der Größe und des Gewichts fest (Jaworski et al. 1995). Einschränkend sollte erwähnt werden, dass Jaworski et al. ihre Werte ebenso am Kalkaneus erhoben, jedoch ein auf Wasserbad basierendes System verwendeten.

Bei den juvenilen Patienten fanden sich in unserer Studie bei 20% der Patienten BUA-Werte, < -1 SD unter den jeweils entsprechenden Werten der Referenzpopulation von Wünsche et al. liegen. Werte $\leq -2,5$ SD wurden nicht gemessen.

SOS-Werte < -1 SD niedriger als bei der Referenzpopulation wurden bei 43,3% der juvenilen Patienten beobachtet, wobei die Werte bei 6,6% der Patienten kleiner als $-2,5$ SD waren. Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich bei (juvenilen) CF-Patienten, häufiger als bei den von Wünsche et al. erhobenen Referenzwerten, erniedrigte BUA- und SOS Werte finden. Einschränkend sollte erwähnt werden, dass erniedrigte Werte bei Kindern und jugendlichen Patienten mit Vorsicht betrachtet werden sollten, da kurze Knochen zusätzlich zu erniedrigten Z-Scores beitragen können und daher Korrelationen zum Knochenalter oder der Knochengrösse erforderlich sind (Aris et al. 2004).

Ein Vergleich mit Literaturangaben für jugendliche CF-Patienten war leider aufgrund mangelnder Datenlage nicht möglich. Jedoch erreichen Kinder, die an zystischer Fibrose erkrankt sind, im Vergleich zur gesunden Population oft verspätet die Pubertät (Arrigo et al. 2003, Landon et Rosenfeld 1987). Eine verspätete Pubertät kann sowohl das Knochenwachstum als auch die „peak bone mass“ beeinflussen (Aris et al. 2004).

Verschiedene Autoren berichten über eine Korrelation einer verspäteten Pubertät mit Knochenstoffwechselstörungen (Landon et Rosenfeld 1984, Stead et al. 1987). Kinder mit Zystischer Fibrose erreichen dementsprechend gegenüber gesunden Vergleichspersonen nur eine verminderte „peak bone mass“ (Bhudhikanok et al. 1998, Henderson et Madsen 1996). Zusätzlich wird diskutiert, dass nur 90% der „peak bone mass“ mit dem 18. Lebensjahr erreicht werden, der letzten Alterskategorie unserer SAHARA-Messung und der eigentliche „peak bone mass“ nicht vor dem 25.-30. Lebensjahr erzielt wird (Abrams 2003). Ein Zusammenhang zwischen einer verspäteten Pubertät und erniedrigten BUA oder SOS Parametern ist demnach zu vermuten.

Adulte Patienten

Bei maximal 26,9% der erwachsenen Patienten ließen sich BUA-T-Scores < -1 SD nachweisen. BUA-T-Scores $< -2,5$ SD wurden nicht beobachtet. Bei den Auswertungen der SOS-Ergebnisse ergaben sich bei maximal 23% der Patienten T-Scores < -1 SD, davon 7,7% mit einem T-Score $< -2,5$ SD.

Eine direkte Auswertung entsprechend der WHO- Kriterien ist nicht möglich.

Die Ergebnisse unserer Studie deuten in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse der in Punkt 6.3.1.1 besprochenen Studien und liefern auch für Erwachsene deutliche Anhaltspunkte für reduzierte quantitative Ultraschall Werte.

Zu beachten ist, dass die Prozentzahlen derjenigen Personen mit Ultraschallwerten < -1 SD in unserer Studie deutlich unter denen, der oben beschriebenen Studie von Flohr liegen. Zum einen ist dies sicher auf Unterschiede des verwendeten Messgerätes (Achilles[®], bei Flohr et al. 2002) als auch auf Stichprobencharakteristika zurückzuführen. Zum anderen unterstützen diese im Vergleich niedrigeren Prozentzahlen aber die Schlussfolgerungen von Frost et al. (2002) dahingehend, dass die üblichen, für die DXA und QCT geltenden Schwellenwerte, für QUS-Messungen wahrscheinlich zu hoch angesetzt sind.

Vergleich der Ergebnisse der juvenilen und adulten Patienten

Es ergaben sich in unserer Studie für die juvenilen Patienten deutlich häufiger niedrige SOS-Werte als für die adulten Patienten.

In einer QUS Studie von Baroncelli et al. wird festgehalten, dass das Gewicht, der BMI und der Pubertätszustand Einflussfaktoren auf die SOS, im Bereich der Handphalangen, darstellen (Baroncelli et al. 2001). Als zusätzliche beeinflussende Faktoren auf die SOS werden dort eine Zunahme der Knochendichte und eine wachsende Knochengröße diskutiert. In dieser Studie wurden 1083 gesunde Jugendliche im Alter von 3 bis 21 Jahre mittels quantitativen Ultraschalls untersucht.

Es ist bekannt, dass Glukokortikoide nachteilige Effekte auf das Knochenwachstum bei Kindern und Jugendlichen haben, da sie das Grössenwachstum beeinflussen, für eine verspätete Pubertät verantwortlich sein können und möglicherweise die „peak bone mass“, beeinträchtigen (Aris et al. 2004). Durch histologische Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass der Knochenverlust im Rahmen einer Glukokortikoidtherapie vorwiegend durch Ausdünnung der trabekulären Strukturen und weniger durch Perforation dieser, wie dies zum Beispiel bei idiopathischer Osteoporose der Fall ist, entsteht (Aaron et al. 1989). Zusätzlich wird diskutiert, dass die SOS neben der Elastizität und Dichte auch von der trabekulären Struktur des Knochens beeinflusst wird (Hans et al. 1999).

In unserer Studie ließ sich ein signifikanter Einfluss der systemischen Steroid Dauertherapie auf SOS–Werte bei adulten Patienten nachweisen. Einschränkung sollte erwähnt werden, dass juvenile Patienten keine systemische Steroidtherapie erhielten. Da eine verminderte Elastizität durch eine steroidbedingte Kollagensynthesehemmung induziert werden kann (Mehta et al. 1998, Saarela et al. 2001) und die Elastizität des Knochens durch die SOS reflektiert wird, stellt sich die Frage, ob die SOS, gerade bei Kindern und Jugendlichen, eher als andere Methoden eine steroidinduzierte verminderte Elastizität des Spongiosanetzwerkes erfassen kann.

Zusätzlich können diese Ergebnisse der erniedrigten SOS Werte bei Jugendlichen auf Stichprobencharakteristika oder weitere nicht kontrollierte Einflussfaktoren zurückgeführt werden.

6.3.2 Zusammenhang zwischen Ultraschallparametern und Frakturrate

Einordnung

Beim letzten Punkt wurde das Frakturrisiko indirekt abgeleitet. Da in unserer Studie das Vorliegen von Frakturen in der Vorgeschichte erfasst wurde, ist es möglich, den indirekten Einfluss verschiedener Parameter darauf zu untersuchen.

Für DXA-Messungen konnte gezeigt werden, dass die ermittelte Knochendichte zur Vorhersage von osteoporotischer Frakturen beitragen kann (Marshall et al. 1996). Daher sollen zunächst die Ergebnisse von Studien mit CF-Patienten vorgestellt werden, bei denen die Knochendichte mittels DXA abgeschätzt wurde.

Studien zum Frakturrisiko und der mittels DXA ermittelten Knochendichte

In verschiedenen Studien wurde eine gehäufte Frakturrate bei CF-Patienten nachgewiesen (Aris et al. 1998, Conway et al. 2000, Donovan et al. 1998, Elkin et al. 2001, Haworth et al. 1999, Henderson et al. 1994). Aris et al. zeigten in ihrer Studie eine im Vergleich zur gesunden Bevölkerung verdoppelte Frakturrate bei 16- bis 34-jährigen CF-Patientinnen auf. Stephenson et al. fanden in einer Studie mit erwachsenen CF-Patienten einen Zusammenhang zwischen der Knochendichte, den FEV 1-Ergebnissen und dem BMI. Des Weiteren fanden sie höhere Werte in der Patientengruppe mit Frakturen im Vergleich zur Gruppe ohne Frakturen.

Hieraus schlossen sie, dass die DXA-Methode möglicherweise nicht in der Lage sei, CF-Patienten mit Frakturen von solchen ohne Frakturen zu differenzieren (Stephenson et al. 2006). Andere Autoren berichten ebenfalls über häufig fehlende Unterschiede, bei Patienten ohne und mit vertebrealen Frakturen, bei der mit DXA ermittelten Knochendichte (Rossini et al. 2004). Eine Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Frakturen bzw. mit oder ohne erhöhtes Frakturrisiko ist jedoch gerade für die Prävention und die Einleitung erforderlicher therapeutischer Maßnahmen wesentlich.

Studien zum Frakturrisiko und der quantitativen Ultraschallparameter

Es ist zu erwarten, dass Ultraschallmessungen hier besser differenzieren können, da dabei auch qualitative Aspekte der Knochenstruktur mit einfließen.

In verschiedenen Studien wurde der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen von Ultraschallmessungen und dem Frakturrisiko bzw. vorhandenen Frakturen untersucht.

Dabei konnte sowohl in Querschnitt- als auch in prospektiven Studien nachgewiesen werden, dass anhand von Ultraschallmessungen das osteoporotische Frakturrisiko bestimmt werden kann (Di Stefano et al. 2002, Glüer et al. 1996, Glüer et al. 1997, Guglielmi et al. 1999, Guglielmi et al. 2003, Wuster et al. 2003).

In der Studie von Cepollaro et al. wurde bei 192 adulten Patienten, die aus unterschiedlichen Erkrankungen mittels Glukokortikoiden behandelt wurden, die glukokortikoidinduzierte Osteoporose untersucht. Dabei konnte via Stiffnes-Index und SOS-Ergebnissen das Frakturrisiko vorhergesagt werden (Cepollaro et al. 2005). Hierbei wurde die Knochendichte mit DXA abgeschätzt, ebenso wurden quantitative Ultraschallparameter bestimmt.

Rossini et al. führten eine Studie mit 172 CF-Patienten durch bei der die Knochendichte über DXA ermittelt wurde. Zusätzlich maßen sie knochenassoziierte Ultraschallwerte mit zwei unterschiedlichen Ultraschallgeräten (DBM Sonic 1200 an den Handphalangen, sowie Achilles Express am Kalkaneus). Sie fanden eine Korrelation zwischen dem Risiko für vertebrale Frakturen und den DXA- und den QUS-Parametern (Rossini et al. 2007).

Dementsprechend sollte auch in unserer Studie ein Einfluss der quantitativen Ultraschallparameter auf die Frakturrate nachweisbar sein.

Ergebnisse unserer Studie

Bei 6 von 56 Patienten (10,7%) war eine Fraktur anamnestisch zu ermitteln. Einschränkung sollte erwähnt werden, dass nur die Zahl der Frakturen im Vorfeld betrachtet wurde und nicht die Genese der Frakturen erfasst wurde.

In unserer Studie wurde der Einfluss verschiedener Parameter (SOS, BUA, BMI, Shwachman-Score, FEV₁, MEF₂₅) auf das Vorliegen einer Fraktur mit einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse untersucht. Wegen der multiplen Testsituation wurden dabei erst Ergebnisse mit $p \leq 0,01$ als bedeutsam angesehen.

Hierbei ergab sich ein Einfluss des Shwachman-Scores und des BMI ($p \leq 0,01$) auf das Vorliegen einer Fraktur. Ein Einfluss der BUA- oder SOS-Werte sowie der Lungenfunktionsparameter konnte hingegen nicht nachgewiesen werden. Bezüglich der krankheitsassoziierten Parameter konnte in unserer Studie lediglich, der über den Shwachman-Score erfasste Krankheitsschweregrad, das Vorkommen von Frakturen vorhersagen.

6.3.3 Sensitivität der Parameter

Anhand der veröffentlichten Referenzwerte war zu erwarten, dass die SOS der sensitivere Parameter zur Erfassung von Schwankungen der Knochenmineralisation ist, da sie im Gegensatz zur Schallabsorption eine geringere Varianz aufweist (Frost et al. 2000). Zum Beispiel reicht die SD der Referenzwerte der Hersteller des SAHARA-Geräts für 20- bis 70-Jährige bei der BUA bis 2,35, bei der SOS hingegen nur bis 0,92. Analog fanden Wünsche et al. 2000 bei ihren Untersuchungen einen deutlich höheren Variationskoeffizienten für die BUA (5,4%) als für die SOS (0,3%).

Frost et al. diskutierten mögliche Ursachen für die artifiziell erhöhten Standardabweichungen insbesondere bei der BUA. Dieses Phänomen der „phase cancellation“ wurde bereits von Petley et al. beschrieben (Petley et al. 1995).

Unter diesem Phänomen versteht man, dass sich das Breitband Ultraschall Signal, aufgrund des inhomogen Knochengewebes des Kalkaneus, in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit und der Dichte des Knochens unterschiedlich schnell ausbreitet. Hieraus folgt, dass die ausgesendete Wellenfront am Transducer in unterschiedlichen Phasen ankommt.

Aufgrund einer Unterschätzung der wahren Intensität des Signals und einer Überschätzung der Abschwächung, neigt die Wellenfront dazu, frühzeitig abzubrechen (Frost et al. 2000).

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die SOS-Werte eher mit der Elastizität und damit der Festigkeit des Knochens assoziiert sind als die BUA-Werte (Hans et al. 1999, Imamoto et al. 1996).

Die SOS-Ergebnisse konnten im Gegensatz zu den BUA-Ergebnissen in unserer Studie Patienten detektieren, deren Werte mehr als -2,5 SD vom Referenzbereich abwichen. Zusammen mit den obigen Erläuterungen legt dieses Resultat die Schlussfolgerung nahe, dass die SOS für Untersuchungen der Art, wie wir sie in unserer Studie durchführten, der besser geeignete Parameter ist. Dies sollte jedoch in weiteren Studien verifiziert werden.

6.3.4 Parameter des Knochenmetabolismus: Vergleich der Werte mit bisherigen Forschungsergebnissen und Zusammenhang mit Ultraschallparametern

Einordnung

Entscheidende Faktoren zur Prävention der Entwicklung einer Osteopenie bzw. einer Osteoporose bei CF-Patienten stellen eine Optimierung der Ernährung, Vitaminzufuhr sowie körperliche Aktivität dar. Patienten mit Zystischer Fibrose weisen verschiedene Risikofaktoren zur Entwicklung einer erniedrigten Knochendichte auf, inklusive einer Vitamin D- und Calcium-Malabsorption (Haworth et al. 1999). Untersuchungen biochemischer Knochenstoffwechselmarker zeigen selbst bei CF-Patienten, die klinisch als stabil einzustufen sind, eine Imbalance zwischen Knochenresorption und Knochenneubildung (Baroncelli et al. 1997, Haworth et al. 1999).

Trotz unterschiedlicher Studienergebnisse zur Bedeutung der Absorption und der Ausscheidung von Nährstoffen hinsichtlich des Knochenstoffwechsels (Borowitz et al. 2002), wird zunehmend die Ansicht vertreten, dass die Absorption von Vitamin D, Vitamin K und Calcium nicht ausreichend ist, um die bei Zystischer Fibrose benötigte Menge an Vitaminen und Mineralstoffen bereitzustellen.

Ergebnisse bisher durchgeführter Studien und unserer Studie

Ott und Aitken (1998) listen in einer Übersicht zur Osteoporose bei Zystischer Fibrose 17 Studien auf, die trotz häufiger Vitamin-D-Supplementation erniedrigte 25-OHD-Spiegel bei 20–36% der Patienten zeigen, während gleichzeitig bei den 1,25-OHD-Spiegel überwiegend keine Abweichungen vom Normbereich gefunden wurden.

In unserer Studie lagen, analog zu den Ergebnissen von Gronowitz et al. 2003, die meisten Serumspiegel der paraklinischen Parameter im Normbereich. Dabei fanden sich nahezu normwertige Calcium- und 1,25-OHD-Spiegel, aber erniedrigte 25-OHD-Spiegel und erhöhte PTH-Spiegel. Dies entspricht auch den Ergebnissen von Aris et al. (2002) und Hahn et al. (1979), sowie bezüglich der 25-OHD und 1,25-OHD-Spiegel den Ergebnissen weiterer von Ott und Aitken genannter Studien.

Aris et al. beobachteten 2004 bei erwachsenen, klinisch stabilen CF-Patienten einen gesteigerten Knochenstoffwechsel aufgrund von Vitamin-D-Insuffizienz und Calcium-Malabsorption.

Die Ostase wird von den Osteoblasten synthetisiert und gilt als hochspezifischer Marker für die knochenbildende Aktivität der Osteoblasten. Sie spaltet Pyrophosphat, das die Einlagerung von Calcium in die Knochenmatrix verhindert. Erhöhte Ostasewerte im Serum zeigen somit verstärkt Knochenumsatzprozesse an.

In unserer Studie wurden erhöhte Ostasewerte bei 78,9% der juvenilen und adoleszenten und bei 33,3% der erwachsenen Patienten nachgewiesen. Dieses Ergebnis entspricht, wenn der Durchschnitt gebildet wird, ungefähr den Resultaten von Flohr et al., die bei mehr als 56% der untersuchten juvenilen und adulten Patienten über erhöhte Ostase-Spiegel berichten (Flohr et al. 2002). Die Autoren zeigten zudem eine moderate negative Korrelation der Ostase-Werte zu mit DXA an der LWS abgeschätzten Knochendichtewerten auf (Flohr et al. 2002).

Zusammenfassend lässt sich in unserer Untersuchung keine relevante Korrelation der Serumparameter zu Ultraschallparametern nachweisen, wie dies auch in Studien mit direkter Messung der Knochendichte der Fall war (Flohr et al. 2002, Gronowitz et al. 2003, Henderson et Madsen 1996).

6.3.5 Korrelation der Ultraschallparameter mit Parametern des Krankheitsschweregrades

6.3.5.1 Korrelation zwischen Ultraschallparametern und dem Shwachman Score

Bisherige Forschungsergebnisse

Wie bereits erläutert, haben Körpergröße, Ernährungszustand, Gewicht und körperliche Aktivität Einfluss auf die Knochendichte.

Somit war zu erwarten, dass schlechtere Werte beim Shwachman-Score, der ja sowohl die körperliche Aktivität als auch den Ernährungszustand erfasst, mit einer niedrigeren Knochendichte einhergehen.

Dies wurde z.B. bestätigt durch die Studie von Conway et al., die bei adulten CF-Patienten eine starke positive Korrelation zwischen dem Shwachman-Score und DXA-abgeschätzten Knochendichtewerten feststellten (Conway et al. 2000).

Auch Gibbens et al. fanden eine positive Korrelation zwischen dem Shwachman-Score und QCT-gemessenen, altersstandardisierten Knochendichtewerten (Gibbens et al. 1998).

Abgeleitet daraus, sollten sich in unserer Studie positive Korrelationen zwischen dem Shwachman-Score und den Ultraschallparametern BUA und SOS finden lassen.

Ergebnisse unserer Studie

Tatsächlich ergab sich in unserer Studie bei den juvenilen Patienten für die Korrelation zwischen dem Shwachman-Score und der altersstandardisierten BUA ein r von 0,392 ($p < 0,05$), für die Korrelation zwischen dem Shwachman-Score und der (altersstandardisierten) SOS ein r von 0,380 ($p < 0,05$). Bei den adulten Patienten korrelierten der Shwachman-Score und der BUA-T-Score mit $r=0,583$ ($p < 0,05$), der Shwachman-Score und der SOS-T-Score mit $r=0,442$ ($p < 0,05$). Zu berücksichtigen ist dabei, dass diese Korrelationen sich eher im niedrigen Bereich (juvenile Patienten) bzw. mittleren Bereich (adulte Patienten) bewegen. Dieser Unterschied zwischen juvenilen und adulten Patienten war für die BUA-Werte deutlicher ausgeprägt.

Insgesamt belegen die Ergebnisse, dass niedrigere Shwachman-Score-Werte mit niedrigeren SOS- und BUA-Werten assoziiert sein können, d.h. dass ein Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität bzw. Ernährungszustand und der mit Ultraschall gemessenen Werten besteht.

6.3.5.2 Korrelation zwischen Ultraschallparametern und Lungenfunktionsparametern.

Studien zum Zusammenhang zwischen der mit DXA bzw. QCT ermittelten Knochendichte und Lungenfunktionsparametern

In verschiedenen Studien wurden bei adulten CF-Patienten positive Korrelationen zwischen der Knochendichte (mit DXA und QCT gemessen) und FEV 1–Werten gefunden (Bhudhikanok et al. 1998, Grey et al. 1993, Haworth et al. 1999).

Gronowitz et al. dokumentierten beispielsweise in ihrer Studie an 70 CF-Patienten ohne Wachstumseinschränkungen (Alter: 6-49 Jahre) Korrelationen zwischen der Lungenfunktion und der mit DXA an der LWS und dem Femurhals abgeschätzten Knochendichte (Gronowitz et al. 2003).

Henderson und Madsen wiesen in ihrer Studie bei 62 juvenilen und adoleszenten CF-Patienten, neben signifikant reduzierten Knochendichtewerten Korrelationen zwischen den Z-Scores der Knochendichte an der LWS ($r=0,506$, $p<0,05$) und am proximalen Femur ($r = 0,358$, $p<0,05$) und den FEV 1–Werten nach (Henderson et Madsen 1996).

Flohr et al. fanden ebenfalls Korrelationen zwischen der mittels DXA an der LWS bzw. dem Femurhals ermittelten Knochendichte und FEV 1 (Flohr et al. 2002). Weitere neuere Studien bestätigen bei erwachsenen und juvenilen Patienten diesen Zusammenhang zwischen erniedrigter Knochendichte und FEV 1–Werten (Bianchi et al. 2006, King et al. 2005). Zum Vergleich zwischen Knochendichte und MEF 25–Werten bei Zystischer Fibrose existiert keine Literatur. Ähnliche Zusammenhänge mit der Knochendichte wie bei den FEV 1–Werten können jedoch vermutet werden.

Ergebnisse unserer Studie

In unseren Querschnittstudien fand sich bei den juvenilen CF-Patienten eine Korrelation zwischen altersstandardisierten SOS–Werten und MEF 25–Ergebnissen ($r=0,401$, $p<0,05$). Bei den adulten Patienten korrelierten BUA–T-Score und FEV 1 mit $r=0,487$ ($p<0,02$) und BUA–T-Score und MEF 25 mit $r=0,476$ ($p<0,02$).

Auffällig ist dabei, dass bei den juvenilen Patienten kein signifikanter Zusammenhang zwischen den BUA–Z-Scores und den Lungenfunktionsparametern, bei den adulten Patienten kein Zusammenhang zwischen den SOS–T-Scores und den Lungenfunktionsparametern nachgewiesen werden konnte.

Bei den adulten Patienten lagen Korrelationen der BUA-Werte mit den FEV 1- und MEF 25-Ergebnissen vor, bei den juvenilen Patienten korrelierten die SOS-Werte mit den MEF 25-Ergebnissen, wider Erwarten jedoch nicht mit den FEV 1-Ergebnissen.

Die vorhandenen signifikanten Korrelationen entsprechen tendentiell den Ergebnissen anderer Studien. Die für Ultraschallparameter vermuteten Zusammenhänge mit Lungenfunktionsparametern werden dadurch teilweise betätigt.

Jedoch sollten diese Ergebnisse in weiteren Studien überprüft werden, um zu klären, ob erstens tatsächlich bei juvenilen Patienten nur die SOS-Werte, bei adulten Patienten nur die BUA-Werte relevant sind und ob zweitens bei juvenilen Patienten tatsächlich kein Zusammenhang zwischen SOS- und FEV 1-Ergebnissen vorliegt.

6.3.6 Zusammenhang zwischen Ultraschallparametern und Keimbesiedlung

Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen chronischer Keimbesiedelung, dem Shwachman-Score sowie dem FEV 1 nachweisen (Lee et al. 2003, Schmitt-Grohe et al. 2005).

Auch in unserer Studie zeigte sich in den Ergebnissen der mehrfaktoriellen Varianzanalyse ein signifikanter Einfluss der *Pseudomonas aeruginosa*-Besiedelung auf den Shwachman-Score und die FEV 1-Ergebnisse sowie zusätzlich auf die MEF 25-Werte.

Zusätzlich wurde der Einfluss der *Pseudomonas aeruginosa*-Besiedelung auf die BUA- und SOS-Werte untersucht. Hierbei wurden keine signifikanten Zusammenhänge beobachtet.

In anderen Studien an Kindern mit Zystischer Fibrose (Vinton et al. 1999) bzw. bei CF-Patienten im Alter von 6 bis 33 Jahren (Gronowitz et al. 2004) wurde ebenfalls kein Zusammenhang zwischen einer *Pseudomonas aeruginosa*-Besiedelung und der Knochendichte gefunden. Die Knochendichte wurde in diesen Studien mittels DXA abgeschätzt.

6.3.7 Zusammenhang zwischen Ultraschallparametern und chronischer Inflammation

Ein Zusammenhang zu IgG als Marker der chronischen Entzündung und den QUS Parametern konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden.

Hier sind weitere Studien erforderlich. Zunächst sollte überprüft werden, ob sich die Korrelation der IgG-Werte mit der mittels DXA-ermittelten Knochendichte in einer anderen Studie überhaupt reproduzieren lässt.

Des Weiteren sollte vertiefend untersucht werden, ob unsere fehlende Korrelation aufgrund des Studiendesigns zustande kam, oder ob BUA- oder SOS-Messwerte generell nicht signifikant mit IgG-Werten korrelieren.

6.3.8 Zusammenhang zwischen Ultraschallparametern und Glukokortikoid-Therapie

20-50% der an Zystischer Fibrose erkrankten Patienten werden intermittierend, oder auch längerfristig mit exogener Glukokortikoid-Therapie behandelt, um die Inflammation zu mindern (Aris et al. 1998, Konstan et al. 1999). Dabei wird die inhalative Therapieform deutlich häufiger angewendet als die orale Form.

Allgemein wurde nachgewiesen, dass der Einsatz von Kortikosteroiden die Wahrscheinlichkeit späterer Frakturen unabhängig von der Knochendichte erhöht (Kanis et al. 2004).

Studien zum Zusammenhang zwischen einer Glukokortikoid-Therapie und der mit DXA ermittelten Knochendichte

In vielen Studien, in denen die Knochendichte mit DXA abgeschätzt wurde, wird berichtet, dass vor allem die systemische Glukokortikoid-Therapie bei CF-Patienten als Risikofaktor für eine erniedrigte Knochendichte gelten kann (Aris et al. 1998, Conway et al. 2000, Elkin et al. 2001, Haworth et al. 2002, Ott et Aitken 1998). Tatsächlich treten bei CF-Patienten, die Kortikosteroide erhalten, häufiger osteoporotische vertebrale Frakturen auf (Aris et al. 1998, Conway et al. 2000, Elkin et al. 2001, Henderson et Specter 1994, Rossini et al. 2004).

Studien zum Zusammenhang zwischen einer Glukokortikoid-Therapie und der mit Ultraschall gemessenen Parameter

Auch in Studien, bei denen die quantitative Sonografie eingesetzt wurde, wird über den Einfluss einer Kortikosteroidtherapie berichtet. Cepollaro et al. (2005) konnten in einer Studie Zusammenhänge zwischen verminderten Ultraschallwerten und einer Therapie mit Glukokortikoiden nachweisen.

Analog zu diesen Resultaten dokumentierten Ponteggia et al. reduzierte BUA- und SOS-Werte bei 108 Patientinnen, die wegen verschiedener Grunderkrankungen über einen Zeitraum von acht Monaten eine Glukokortikoid-Therapie erhielten. Statistisch signifikante Zusammenhänge ließen sich jedoch nur für die altersassoziierten SOS-Werte nachweisen (Ponteggia et al. 2002).

Mainz et al. (2008) untersuchten 173 an Asthma erkrankten Kinder hinsichtlich eines Effekts einer inhalativen Steroiddosis auf quantitative Ultraschallparameter. Es ließ sich eine Minderung v.a. der altersassoziierten quantitativen Ultraschallwerte unter inhalativer Steroidtherapie nachweisen. Zusätzlich wurde eine Tendenz zwischen inhalativer Steroidtherapie und erniedrigten alters- grössen- und gewichtsadaptierten SOS-Werten beobachtet, die jedoch keine statistische Signifikanz erzielte (Mainz et al. 2008).

2003 wurde in einer Untersuchung von Malich et al. (2003) gezeigt, dass an Asthma erkrankte Kinder unter topischer Steroidtherapie häufiger reduzierte SOS-Werte aufwiesen. Zusätzlich waren erniedrigte SOS-Werte mit einem höheren Krankheitsschweregrad assoziiert und traten häufiger bei Kindern unter topischer Steroidgabe auf (Malich et al. 2003).

In anderen Studien wurden im Gegensatz dazu Resultate gefunden, die darauf hinweisen, dass die BUA-Werte besser in der Lage sein könnten, Veränderungen bei glukokortikoid-assoziiierter Osteoporose bzw. Osteopenie zu erkennen (Deans et al. 1999, Oliveri et al. 2003). Sowohl für die bessere Eignung von BUA-Werten, als auch für die von SOS-Werten in Bezug auf die Messung von glukokortikoidassoziierten Knochenveränderungen, lassen sich in der Literatur Herleitungen und Argumente finden. Aufgrund der unter Punkt 6.3.3 gezogenen Schlussfolgerungen liegt es zwar nahe, eine bessere Eignung der SOS zu vermuten, die insgesamt uneinheitlichen Ergebnisse belegen jedoch die Notwendigkeit weiterer Forschung. Da in allen genannten Studien über einen Einfluss der Kortikosteroidtherapie auf die direkt oder indirekt gemessene Knochendichte berichtet wurde, sollte sich ein solcher Einfluss auch in unserer Studie nachweisen lassen.

Ergebnisse unserer Studie

Von den Patienten der zweiten Querschnittstudie erhielten 14 Patienten (25%) ein inhalatives Steroid, 3 Patienten (5,3%) kurzzeitig ein systemisches Steroid und 4 (7,1%) erwachsene Patienten eine Dauersteroidtherapie. Die Berechnungen (mehrfaktorielle Varianzanalyse) erbrachten keine Hinweise auf einen Einfluss inhalativer oder kurzzeitiger Steroidtherapie auf die Ultraschallparameter.

Jedoch konnte ein signifikanter negativer Einfluss der systemischen Dauersteroidtherapie auf die BUA- ($p=0,008$) und SOS-Werte ($p=0,002$) nachgewiesen werden. Wie aus den Signifikanzwerten ersichtlich wird, unterscheiden sich die beiden Ultraschallparameter dabei nicht.

Unsere Ergebnisse lassen sich, trotz der niedrigen Häufigkeiten, in die Ergebnisse anderer Studien einordnen und belegen, dass der Einfluss einer systemischen dauerhaften Glukokortikoid-Therapie auch mit Ultraschallverfahren nachweisbar ist.

6.4 Ergebnisse der Langzeitstudie

6.4.1 Entwicklung der Knochendichte über die Zeit

6.4.1.1 Juvenile Patienten

Langzeitstudien zur Entwicklung der Knochendichte bei juvenilen CF-Patienten

Mortensen et al. fanden in ihrer prospektiven Längsschnittstudie bei der Abschätzung der Knochendichte mittels DXA an 11 präpubertalen CF-Patienten, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe keinen Unterschied bezüglich der Knochendichtewerte am Radius, der Ulna, dem Trochanter, dem Femurhals und der LWS (Mortensen et al. 2000).

Die Studie von Bhudikanok et al. mit 41 CF-Patienten im Alter von 9 bis 50 Jahren, bei der die Knochendichte mittels DXA am Femurhals und der LWS, zu Untersuchungsbeginn, sowie eineinhalb Jahre später erfasst wurde, konnte hingegen eine Abnahme ($-0,4$ an der LWS $p < 0,05$ und $-0,3$ am Femurhals, $p < 0,10$) der Knochendichte-Z-Scores nachweisen (Bhudikanok et al. 1998).

Ujhelyi et al. untersuchten die Knochendichte von 11 Kindern, 16 Adoleszenten und 11 jungen Erwachsenen mit Zystischer Fibrose über einen Zeitraum von zwei Jahren (Ujhelyi et al. 2004). Keiner der Patienten hatte eine Glukokortikoid-Therapie erhalten. Ermittelt wurde die Knochendichte mittels DXA am Femurhals und der LWS. Die Z-Scores der Knochendichte lagen dabei unter den Referenzwerten für Kinder (LWS $-0,1 \pm 0,8$, Femur $-0,4 \pm 0,9$ $p < 0,05$), Adoleszente (LWS $+0,2 \pm 0,5$, Femur $-0,1 \pm 0,5$, $p < 0,05$) und Erwachsene (LWS $-0,05 \pm 0,4$, Femur $-0,1 \pm 0,5$ $p < 0,05$) veränderten sich im Verlauf der zwei Jahre jedoch nicht signifikant.

Ergebnisse unserer Studie

Unsere Studie zeigte, dass sich ab einer Beobachtungsdauer von über 48 Monaten eine Abnahme der Z-Scores der BUA und der SOS nachweisen ließ. Am deutlichsten ließ sich eine signifikante Minderung der SOS, bei einer Beobachtungsdauer von ein bis zwei Jahren nachweisen. Aufgrund der wenigen und einheitlichen Ergebnisse bisheriger Forschung und Langzeitstudien, speziell mittels quantitativen Ultraschalls, kann keine fundierte Verlaufshypothese aufgestellt werden. Möglicherweise kommt es bereits bei juvenilen Patienten aufgrund verschiedener krankheitsbedingter Ursachen zu einer Abnahme der quantitativen Ultraschallparameter.

6.4.1.2 Adulte Patienten

Langzeitstudien zur Entwicklung der Knochendichte bei erwachsenen CF-Patienten

In verschiedenen longitudinalen Studien wurde festgestellt, dass Ultraschallparameter invers mit dem Alter korrelieren, d.h. die ultraschallgemessenen Knochenparameter in der Bevölkerung allgemein mit zunehmendem Alter sinken, wobei sich eine deutliche Abnahme besonders bei Frauen nach der Menopause zeigt (Glüer et al. 1996, Grampp et al. 1997, Kanis 1994).

Giron et al. beobachteten bei einer Studie an 21 erwachsenen CF-Patienten im Alter von 19 bis 44 Jahren über einen Zeitraum von 3 Jahren hinweg eine Abnahme der mit DXA abgeschätzten Knochendichte an der LWS, am Femur und am Femurhals (Giron et al. 2004).

In der Studie von Haworth et al. wurde die Knochendichte von 114 erwachsenen CF-Patienten ebenfalls mit DXA ermittelt (Haworth et al. 2002). Über die Zeit zeigte sich dort eine Abnahme der Knochendichte vorwiegend am distalen Unterarm, der Hüfte und dem Femurhals. Signifikante Veränderungen der Knochendichte an der LWS wurden nicht nachgewiesen. Als mögliche Ursachen für die Abnahme der Knochendichte nannten Haworth et al. einen beschleunigten Knochenabbau bei CF-Patienten.

Aufgrund der Abnahme der Knochendichte nach Erreichen der Peak Bone Mass in der Bevölkerung allgemein und aufgrund der erwähnten deutlich schnelleren Reduzierung der Knochendichte bei CF-Patienten (s.o.) sollte sich in unserer Langzeitstudie eine signifikante Reduktion der Knochendichte im zeitlichen Verlauf ergeben.

Ergebnisse unserer Studie

Wie nach Erreichen der Peak-Bone-Mass bei der chronisch progredienten Grunderkrankung zu erwarten war, kam es bei den adulten Patienten in unserer Studie bei einer Beobachtungsdauer von über 48 Monaten zur Abnahme der BUA- und SOS-Werte.

Am deutlichsten ließ sich eine signifikante Minderung der SOS bei einer Beobachtungsdauer von zwei bis drei Jahren dokumentieren. Dies gliedert sich in die oben erwähnten Untersuchungen ein, die zeigten, dass eine inverse Korrelation der quantitativen Ultraschallparameter bzw. der mit DXA abgeschätzten Knochendichte mit dem Alter besteht. Zusätzlich könnte die Abnahme der quantitativen Ultraschallparameter einen beschleunigten Knochenabbau widerspiegeln.

6.4.2 Zusammenhang zwischen Ultraschallparametern und Parametern des Krankheitsschweregrades

Langzeitstudien mit CF-Patienten zur Entwicklung der mit DXA abgeschätzten Knochendichte und deren Zusammenhang mit dem Krankheitsschweregrad

Ujhelyi et al. konnten zu Beginn ihrer Langzeitstudie eine Korrelation zwischen dem Shwachman-Score und Z-Scores der mit DXA an der LWS ermittelten Knochendichte nachweisen. Im Langzeitverlauf zeigte sich jedoch keine Korrelation zwischen den Parametern des Krankheitsschweregrades und der Knochendichte (Ujhelyi et al. 2004). Haworth et al. fanden Korrelationen zwischen Krankheitsschweregradparametern, besonders den FEV 1-Werten und der DXA-abgeschätzten Knochendichte am Femurhals und der Hüfte (Haworth et al. 2002). Giron et al. wiesen in einer Studie an 34 erwachsenen CF-Patienten in einem Zeitraum von 3 Jahren Korrelationen zwischen der mittels DXA ermittelten Knochendichte und dem Alter sowie der Lungenfunktion nach (Giron et al. 2004).

Für unsere Längsschnittstudie wären somit wenigstens leichte bis moderate Korrelationen der Ultraschallparameter mit FEV 1- und MEF 25-Werten sowie dem Shwachman-Score zu vermuten.

Ergebnisse unserer Langzeitstudie

Im Gegensatz zur Querschnittstudie ließen sich jedoch keine Korrelationen zwischen den genannten Parametern des Krankheitsschweregrades und den Ultraschallparametern nachweisen. Dieses Ergebnis (Korrelationen in der Querschnittstudie, keine Korrelationen in der Längsschnittstudie) stimmt mit dem von Ujhelyi et al. überein, nicht aber mit den Ergebnissen den o.g anderen Studien. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

6.4.3 Zusammenhang zwischen Ultraschallparametern und der Glukokortikoid-Therapie

Ergebnisse bisheriger Studien zum Zusammenhang zwischen der mit DXA abgeschätzten Knochendichte und einer Glukokortikoid-Therapie

Giron et al. stellten in ihrer bereits oben erwähnten Studie eine Korrelation zwischen der Knochendichte und inhalativer Glukokortikoid-Therapie fest (Giron et al. 2004). Haworth et al. konnten analog zu diesen Ergebnissen, in einer prospektiven Studie, einen Zusammenhang zwischen Knochendichte und oraler Glukokortikoid-Therapie nachweisen (Haworth et al. 2002). Frangolias et al. fanden hingegen in ihrer Studie an 68 erwachsenen CF Patienten, mit ebenfalls DXA-ermittelte Knochendichte keine entsprechende Korrelation (Frangolias et al. 2003). Bhudikanok et al., die 41 CF-Patienten über einen Zeitraum von eineinhalb Jahren untersuchten, konnten jedoch eine Korrelation zwischen einer Glukokortikoid-Therapie und der mit DXA abgeschätzten Knochendichte nachweisen (Bhudhikanok et al. 1998). Insgesamt entspricht dies dem bekannten Effekt vor allem der systemischen Steroide auf die Knochendichte.

Langzeitstudien zu quantitativem Ultraschall und Glukokortikoidtherapie sind nur wenige vorhanden. In einer 2000 durchgeführten Studie von Kosch et al. wurden bei 30 Patienten die quantitativen Ultraschallparameter (Sahara) in einem Zeitraum von 4,8 +/- 3,2 Jahren nach einer Nierentransplantation gemessen und die Korrelation zu einer kumulativen Steroiddosis bestimmt. Hier konnte keine Korrelation zwischen der Abnahme der Ultraschallparameter und der kumulativen Steroiddosis bestimmt werden (Kosch et al. 2000).

Da man von einer engen Assoziation von Ultraschallergebnissen mit Ergebnissen anderer Meßmethoden ausgehen kann, wäre für unsere Studie eine Korrelation zwischen systemischer Steroidtherapie und den Ultraschallparametern möglich.

Ergebnisse unserer Längsschnittstudie

In unserem longitudinal untersuchten Kollektiv von 35 Patienten konnte entgegen der Erwartungen keine Korrelation zwischen inhalativer Glukokortikoid-Therapie, systemischer Steroidkurzzeit- oder Dauertherapie und den BUA- oder SOS-Werten aufgezeigt werden.

6.5 Einzelfallanalysen

6.5.1 Die Entwicklung der Ultraschallparameter unter GC-Therapie

Da der Einfluss der Glukokortikoid-Therapie bereits diskutiert wurde, soll dieser hier nur kurz zusammengefasst werden. Wie bereits erwähnt, haben vor allem die systemischen aber auch andere Glukokortikoide einen Effekt auf die Ultraschallparameter BUA und SOS, und zwar dahingehend, dass die Einnahme von Glukokortikoiden mit einer Reduktion dieser Parameter assoziiert ist (Aris et al. 1998, Bhudhikanok et al. 1996). Auch in Studien, in denen die Knochendichte mit DXA oder QCT gemessen wurde, zeigte sich eine Korrelation zwischen oraler Kortikosteroidtherapie und einer Abnahme der Knochendichte.

In unserer Längsschnittstudie kann diese Entwicklung beispielhaft bestätigt werden, da sich unter dem Einfluss einer Glukokortikoid-Therapie eine Verringerung der quantitativen Ultraschallparameter zeigte.

6.5.2 Die Entwicklung der Ultraschallparameter unter Perkutaner Endoskopischer Gastrostomie (PEG)

Aufgrund der Erläuterungen in Punkt 2.2.2 und den dort beschriebenen Ergebnissen kann geschlussfolgert werden, dass eine Perkutane Endoskopische Gastrostomie (PEG) aufgrund der Erhöhung der Nährstoffzufuhr und der daraus resultierenden Verbesserung des Gesundheitszustandes eine Stabilisierung oder sogar Verbesserung der Knochendichte bewirkt.

Ein diesen Ergebnissen entsprechender positiver Zusammenhang konnte in unserer Langzeitstudie in Einzelfallanalysen für die ultraschallgemessenen Knochenparameter belegt werden. Durch eine PEG-Anlage wurde die Kalorienzufuhr erhöht, der Ernährungszustand verbessert und somit letztlich die körperliche Aktivität gesteigert. Hieraus resultierte eine Stabilisierung bzw. ein Anstieg der Ultraschallparameter BUA und SOS.

6.5.3 Die Entwicklung der Ultraschallparameter unter Bisphosphonattherapie

Forschungsergebnisse zur Entwicklung der Knochendichte unter Bisphosphonattherapie

Bisphosphonate verstärken die Inhibition der Osteoklastenfunktion und hemmen somit die Knochenresorption. Daher können sie effektiv in der Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose eingesetzt werden (Aris et al. 2004), was für CF-Patienten von besonderer Bedeutung ist.

Verschiedene Autoren konnten den positiven Effekt einer Bisphosphonattherapie auf die Knochendichte nachweisen (Conway et al. 2001, Giron et al. 2005). Aris et al. verglichen die mit DXA ermittelte Knochendichte von erwachsenen CF-Patienten, die eine Bisphosphonattherapie erhielten, mit Patienten einer Placebogruppe (Aris et al. 2004). Bei der Placebogruppe war sowohl an der LWS als auch am Femur ein Rückgang der Knochendichte zu verzeichnen. Im Gegensatz dazu nahm in der Gruppe mit Bisphosphonattherapie die Knochendichte zu.

Analog dazu fanden Haworth et al. in ihrer Studie bei CF-Patienten mit Bisphosphonattherapie einen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikanten Anstieg der mit DXA abgeschätzten Knochendichte nach sechs Monaten (Haworth et al. 2001).

Auch wenn in unserer Studie die Knochendichte nicht direkt ermittelt wurde, sind aufgrund der eindeutigen Forschungslage doch Ergebnisse in derselben Richtung zu erwarten.

Ergebnis der Einzelfallanalyse

Anhand unseres Patientenbeispiels konnte eine, den oben beschriebenen Forschungsergebnissen entsprechende Stabilisierung der Ultraschallparameter BUA und SOS unter einer Bisphosphonattherapie aufgezeigt werden.

7 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse unserer Querschnittstudien zeigen, dass mit Ultraschallparametern größtenteils analoge Zusammenhänge erfasst werden, wie bei der Abschätzung der Knochendichte mit der DXA. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass Ultraschallmessungen eine Ergänzung zur klassischen Knochendichtemessung (mit DXA oder QCT) darstellen können. Allerdings gibt es nach wie vor Einschränkungen, die zwar auch auf die Art der Messung zurückgeführt werden können, vor allem aber daher rühren, dass viele Forschungsfragen zu Ultraschallmessungen noch nicht zufriedenstellend bearbeitet sind.

Um anhand der Ergebnisse von Ultraschallmessungen genaue Klassifikationen vornehmen und präzise Diagnosen stellen zu können, scheint es dringend erforderlich Querschnittstudien durchzuführen, in denen die Knochendichte an einem ausreichend großen Referenzkollektiv (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) sowohl über klassische Meßmethoden als auch mittels quantitativen Ultraschall erfasst wird. Zusätzlich sollten in diesen Untersuchungen das reale Aschgewicht, die Elastizität des Knochens und andere Funktionsparameter dokumentiert werden.

Weiterhin sollten mögliche Einflussfaktoren, wie Stärke des umgebenden Fett- und Weichteilgewebes, körperliche Aktivität, Körpergröße und externe Einflussfaktoren auf das Ergebnis der QUS mit berücksichtigt werden. Auch die Durchführung von Längsschnittstudien an Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit demselben Design und Ziel ist wesentlich. Denn auch wenn Längsschnittstudien mit deutlich mehr Problemen bei der Umsetzung verbunden sind (z.B. Finanzierung, Strahlenbelastung oder Drop Out), kann nur dabei überprüft werden, wie gut Ultraschallparameter im Vergleich zu anderen Meßmethoden sowohl Wachstums-, als auch altersassoziierte Veränderungen im Knochen erfassen.

Würden die Ergebnisse solcher Studien vorliegen, könnten Kriterien für die Wertung von Ultraschallmessungen bei CF-Patienten aufgestellt und somit eine präzise, auch verlaufsorientierte, therapiebegleitende Diagnostik durchgeführt werden.

Gerade in Bezug auf Erkrankungen wie die zystische Fibrose, bei denen die Notwendigkeit häufigerer Knochendichtemessungen besteht, wäre dies ein großer Fortschritt, da somit der Kostenfaktor der Behandlung reduziert werden könnte. Ein weiterer Vorteil wäre, dass die Patienten keiner Strahlenbelastung bei der Knochenanalyse ausgesetzt wären.

Auch wenn solche Ergebnisse bislang nicht vorliegen, können quantitative Ultraschallmessungen dennoch als Ergänzung zu klassischen Meßmethoden eingesetzt werden.

Sollte sich bei CF-Patienten in Kombination mit Ergebnissen weiterer Untersuchungen, wie Shwachman-Score, Lungenfunktion, Serumparameter usw. die Notwendigkeit zur weiteren Diagnostik ergeben, können Standardverfahren wie DXA oder QCT durchgeführt werden.

Fazit

Ziel ist stets, die effektive Dosis an applizierten Röntgenstrahlen für den einzelnen Patienten so gering wie möglich zu halten und dennoch gleichzeitig eine, auf einer guten Diagnostik basierende, adäquate Behandlung zu ermöglichen. Aus den Ergebnissen unserer Studien lässt sich schlussfolgern, dass Ultraschallverfahren hierbei einen sinnvollen Beitrag leisten können.

8 Literatur

1. **Aaron JE, Francis RM, Peacock M, Makins NB.** 1989. Contrasting Microanatomy of idiopathic and corticosteroid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*, 243: 294- 305.
2. **Abman SH, Ogle JW, Harbeck RJ, Butler-Simon N, Hammond KB, Accurso FJ.** 1991. Early bacteriologic, immunologic, and clinical courses of young infants with cystic fibrosis identified by neonatal screening. *J Pediatr*, 119: 211-217.
3. **Abrams SA.** 2003. Normal acquisition and loss of bone mass. *Horm Res*, 60 (3): 71-76.
4. **Alenfeld FE, Engelke K, Schmidt D, Brezger M, Diessel E, Felsenberg D.** 2002. Diagnostic agreement of two calcaneal ultrasound devices: the Sahara bone sonometer and the Achilles. *Br J Radiol*, 899 (75): 895-902.
5. **Alton EW, Geddes DM.** 1995. Gene therapy for cystic fibrosis: A clinical perspective. *Gene Ther*, 2: 88-95.
6. **Amling M, Delling G.** 1996. Cell biology of osteoclasts and molecular mechanisms of bone resorption. *Pathologie*, 17 (5): 358-67.
7. **Andersen DH.** 1938. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathological study. *Am J Dis Child*, 56: 344-399.
8. **Aris RM, Lester GE, Camaniti M, Hensler M, Lark RK, Blackwood AD, Brown SA, Renner JB, Neuringer IP, Chalermkulrat W, Ontjes DA.** 2004. Alendronate for cystic fibrosis adults with low bone density: results of a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 169: 77-82.
9. **Aris RM, Lester GE, Dingman S, Ontjes DA.** 1999. Altered calcium homeostasis in adults with cystic fibrosis. *Osteoporosis Int*, 10: 102-8.
10. **Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, Guise TA, Hardin DS, Haworth CS, Holick MF, Joseph PM, O'Brien K, Tullis E, Watts NB, White TB.** 2004. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (3): 1888-96.
11. **Aris RM, Ontjes DA, Buell HE, Blackwood AD, Lark RK, Caminiti M, Brown SA, Renner JB, Chalermkulrat W, Lester GE.** 2002. Abnormal bone turnover in Cystic fibrosis adults. *Osteoporosis Int*, 13: 151-57.

12. **Aris RM, Renner JB, Winders AD, Buell HE, Riggs DB, Lester GE, Ontjes DA.** 1998. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living to adulthood with cystic fibrosis. *Ann Intern Med*, 128: 186–193.
13. **Arrigo T, Rulli I, Sferlazzas C, De Luca F.** 2003. Pubertal development in cystic fibrosis: an overview. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 16 (Suppl 2): 267-70.
14. **Bachrach LK, Loutit CW, Moss RB.** 1994. Osteopenia in adults with cystic fibrosis. *Am J Med*, 96: 27-34.
15. **Bachrach LK.** 2001. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab*, 12 (1): 22-8.
16. **Baroncelli GI, De Luca F, Magazzu G, Arrigo T, Sferlazzas C, Catena C, Bertelloni S, Saggese G.** 1997. Bone demineralization in cystic fibrosis: evidence of imbalance between bone formation and degradation. *Pediatr Res*, 41 (3): 397–403.
17. **Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S, de Terlizzi F, Cadossi R, Saggese G.** 2001. Bone quality assessment by quantitative ultrasound of proximal phalanges of the hand in healthy subjects aged 3--21 years. *Pediatr Res*, 49 (5): 713-8.
18. **Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM.** 1997. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*, 157 (6): 629-34.
19. **Bauernfeind A, Przyklenk B.** 1997. Microbiological background for anti-*Pseudomonas aeruginosa* vaccination in cystic fibrosis. *Behring Institut Mitteilungen*, 98: 256-261.
20. **Bergmann KE, Mensink GB.** 1999. (Anthropometric data and obesity) Körpermaße und Übergewicht. *Gesundheitswesen* 61 Spec, No 2: 115-20.
21. **Beaupre GS, Orr TE, Carter DR.** 1990. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling--theoretical development. *J Orthop Res*, 8 (5): 651- 61.
22. **Bhudhikanok GS, Lim J, Marcus R, Harkins A, Moss RB, Bachrach LK.** 1996. Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*, 97: 103-10.
23. **Bhudhikanok GS, Wang MC, Marcus R, Harkins A, Moss R, Bachrach LK.** 1998. Bone acquisition and loss in children and adults with cystic fibrosis: longitudinal study. *J Pediatr*, 133: 18–27.

-
24. **Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, Costantini D, Limonata C, Colombo C.** 2006. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. *J Bone Miner Res*, 21 (3): 388-96.
 25. **Borowitz D, Baker RD, Stallings V.** 2002. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 35: 246–259.
 26. **Braun W, Ruter A.** 1996. [Fracture healing. Morphologic and physiologic aspects], *Unfallchirurg*, 99 (1): 59-67.
 27. **Cepollaro C, Gonnelli S, Rottoli P, Montagnani A, Caffarelli C, Bruni D, Nikiforakis N, Fossi A, Rossi S, Nuti R.** 2005. Bone ultrasonography in glucocorticoid- induced osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 16 (7): 743-8.
 28. **Cheng S, Fan B, Wang L, Fuerst T, Lian M, Njeh C, He Y, Kern M, Lappin M, Tylavsky F, Casal D, Harris S, Genant HK.** 1999. Factors affecting broadband ultrasound attenuation results of the calcaneus using a gel-coupled quantitative ultrasound scanning system. *Osteoporosis Int*, 10 (6): 495-504.
 29. **Collins FS.** 1992. Cystic fibrosis, Molecular biology and therapeutic implications. *Science*, 256: 774-779.
 30. **Collins FS, Riordan JR, Tsui LC.** 1990. The cystic fibrosis gene isolation and significance. *Hosp Pract*, 25 (10): 47-57.
 31. **Conway SP.** 2001. Impact of lung inflammation on bone metabolism in adolescents with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*, 2 (4): 324-31.
 32. **Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, Haigh I.** 2000. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax*, 55 (9): 798-804.
 33. **Daens S, Peretz A, de Maertelaer V, Moris M, Bergmann P.** 1999. Efficiency of quantitative ultrasound measurements as compared with dual-energy X-ray absorptiometry in the assessment of corticosteroid-induced bone impairment *Osteoporosis Int*, 10 (4): 278-83.
 34. **Di Stefano M, Isaia GC.** 2002. Ability of ultrasound bone profiler score (UBPS) to discriminate between fractured and not fractured osteoporotic women. *Ultrasound Med Biol*, 28: 1485-1489.
 35. **Dockter G, Lindemann H, Wunderlich, Dittrich-Weber H.** 2004. Mukoviszidose Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York.

-
36. **Donovan DS Jr, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, Schulman L, McGregor C.** 1998. Bone mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 157: 1892-1899.
 37. **Düppe H, Gärdsell P, Johnell O, Nilsson BE, Ringsberg K.** 1997. Bone mineral density, muscle strength and physical activity. A population-based study of 332 subjects aged 15-42 years. *Acta Orthop Scand*, 68: 97-103.
 38. **Elkin SL, Fairney A, Burnett S, Kemp M, Kyd P, Burgess J, Compston JE, Hodson ME.** 2001. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Osteoporos Int*, 12: 366–372.
 39. **Elkin SL, Vedi S, Bord S, Garrahan NJ, Hodson ME, Compston JE.** 2002. Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 166 (11): 1470-1474.
 40. **Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C.** 1936. Das Zöliakiesyndrom bei angeborener zystischer Pankreasfibromatose und Bronchiektasien. *Wien Med Wschr*, 86: 753-756.
 41. **Farber S.** 1945. Some organic digestive disturbance in early life. *J Mich St Med Soc*, 44: 587-594.
 42. **Faulkner KG, Von Stetten E, Steiger P, Miller P.** 1998. Discrepancies in osteoporosis prevalence at different skeletal sites: Impact on the WHO-criteria. *Bone*, 23 (Suppl): 194.
 43. **FitzSimmons SC.** 1993. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr*, 122: 1-9.
 44. **Flohr F, Lutz A, App EM, Matthys H, Reincke M.** 2002. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol*, 146 (4): 531-6.
 45. **Frangolias DD, Pare PD, Kendler DL, Davidson AG, Wong L, Raboud J, Wilcox PG.** 2003. Role of exercise and nutrition status on bone mineral density in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2 (4): 163-70.
 46. **Frost HM.** 1989. The biology of fracture healing. A overview for clinicians. Part II, *Clin Orthop*, 248: 294-309.
 47. **Frost ML, Blake GM, Fogelman I.** 2000. Can the WHO-criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporosis Int*, 11: 321-330.

-
48. **Frost ML, Blake GM, Fogelman I.** 2001. Quantitative ultrasound and bone mineral density are equally strongly associated with risk factors for osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 16: 406-416.
 49. **Gibbens DT, Gilsanz V, Boechat MI, Dufer D, Carlsson ME, Wang CI.** 1998. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Pediatr*, 113: 295-300.
 50. **Giron RM, Sanchez Molini P, Garcia Vadillo A, Quintana ML, Rodriguez Salvanes F, Jimenez I, Mancha A, Cisneros C, Ancochea J.** 2005. Protocol for prevention and treatment of osteoporosis in patients with cystic fibrosis. *Med Clin Barc*, 125 (9): 325-8.
 51. **Girón RM, Sánchez Moliní P, Almonacid C, Jiménez I, Rodríguez Salvanés F, García Vadillo A, Quintana ML, Hurtado J, Ancochea J.** 2004. A study of bone mineral density in adult patients with cystic fibrosis. *Med Clin Barc*, 123 (3): 81-4.
 52. **Glüer CC, Wu CY, Genant HK.** 1993. Broadband ultrasound attenuation signals depend on trabecular orientation: an in vitro study. *Osteoporos Int*, 3(4): 185-191.
 53. **Glüer CC, Cummings SR, Bauer DC, Stone K, Pressman A, Mathur A, Genant HK.** 1996. Osteoporosis: association of recent fractures with quantitative ultrasound findings. *Radiology*, 199: 725-732.
 54. **Glüer CC, for the International Quantitative Ultrasound Consensus Group.** 1997. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 12: 1280-1288.
 55. **Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, Glüer CC, Lu Y, Chavez M.** 1997. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification *J Bone Miner Res*, 12 (5): 697-711.
 56. **Grey AB, Ames RW, Matthews RD, Reid IR.** 1993. Bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*, 48: 589-93.
 57. **Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, Mellström D, Strandvik B.** 2003. Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*, 92: 688-693.
 58. **Gronowitz E, Mellström D, Strandvik B.** 2004. Normal annual increase of bone mineral density during two years in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*, 114 (2): 435- 42.

-
59. **Guglielmi G, Cammisa M, De Serio A, Scilitani A, Chiodini I, Carnevale V, Fusili.** 1999. Phalangeal US velocity discriminates between normal and vertebral fractured patients. *Eur Radiol*, 9: 1632-1637.
 60. **Guglielmi G, Njeh CF, de Terlizzi F, De Serio A, Scilitani A, Cammisa M, Fan B, Lu Y, Gennant HK.** 2003. Phalangeal quantitative ultrasound, phalangeal morphometric variables, and vertebral fracture discrimination. *Calcif Tissue Int*, 72: 469-477.
 61. **Hahn TJ, Squires AE, Halestead LR, Strominger DB.** 1979. Reduced serum 25 hydroxyvitamin D concentrations and disordered mineral metabolism in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 94: 38-42.
 62. **Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ.** 1996. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet*, 348 (9026): 511-4.
 63. **Hans D, Fuerst T, Guglielmi G, Genant HK.** 1998. Quantitative ultrasound for assessing bone properties. In: Genant HK, Guglielmi G, Jergas M. *Bone densitometry and osteoporosis*. Springer- Verlag, Heidelberg 379-398.
 64. **Hans D, Schott AM, Dargent-Molina P, Breart G, Meunier PJ.** 1998. Is the WHO-criteria applicable to quantitative ultrasound measurement? The EPIDOS prospective study. *Bone*, 23: 194.
 65. **Hans D, Wu C, Njeh CF, Zhao S, Augat P, Newitt D, Link T, Lu Y, Majumdar S, Genant HK.** 1999. Ultrasound velocity of trabecular cubes reflects mainly bone density and elasticity. *Calcif Tissue Int*, 64 (1): 18-23.
 66. **Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Martin L, Elborn JS, Sharples LD, Adams JE.** 2004. Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. *Thorax*, 59 (7): 613-7.
 67. **Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, McNiven R, Economou G, Horrocks AW, Freemont AJ, Mawer EB, Adams JE.** 1999. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax*, (54): 961-7.
 68. **Haworth CS, Selby PL, Horrocks AW, Mawer EB, Adams JE, Webb AK.** 2002. A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. *Thorax*, 57: 719-723.

-
69. **Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, Selby PL, Hasleton PS, Bishop PW, Freemont TJ.** 2000. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest*, 118 (2): 434-439.
 70. **Haworth CS, Selby PL, Adams JE, Mawer EB, Horrocks AW, Webb AK.** 2001. Effect of intravenous pamidronate on bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax*, 56: 314–316.
 71. **Henderson RC, Madsen CD.** 1996. Bone density in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 128: 28-34.
 72. **Henderson RC, Madsen CD.** 1999. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 27 (2): 80-4.
 73. **Henderson RC, Spekter BB.** 1994. Kyphosis and fractures in children and young adults with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 125: 208-212.
 74. **Herd RJM, Blake GM, Ramalingam T, Miller CG, Ryan PJ, Fogelman I.** 1993. Measurement of post menopausal bone loss with a new contact ultrasound system. *Calcif Tissue Int*, 53 (3): 153-157.
 75. **Howard M, Frizzel RA, Bedwell DM.** 1996. Aminoglycoside antibiotics restore CFTR function by overcoming premature stop mutations. *Nat Med*, 2: 467-469.
 76. **Imamoto K, Saito N, Yamamura Y, Yamamura I.** 1996. Bone mineral density of the calcanei dissects from 30 cadavers-correlation of the values by the DXA, QCT and USD methods. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 33: 597-602.
 77. **Jaworski M, Lebedowski M, Lorenc RS, Trempe J.** 1995. Ultrasound bone measurement in pediatric subjects. *Calcif Tissue Int*, 56 (5): 368-71.
 78. **Johansen HK, Hoiby N, Koch C, Nir M.** 1991. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for Delta F508 mutation. *Lancet*, 337: 631-634.
 79. **Junqueira L. C, Carneiro J.** 1996. Histologie. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 4.Auflage, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.
 80. **Kanis JA and the WHO Study Group.** 1994. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporosis Int*, 4 (6): 368-81.

-
81. **Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HAP, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D.** 2004. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*, 19: 893-899.
 82. **Kann PH.** 2001. Osteodensitometrie und Ultraschalluntersuchungen des Knochens. *Orthopäde*, 30: 437-443.
 83. **Kann P, Schulz U, Nink M, Pfützner A, Schrezenmeir J, Beyer J.** 1993. Architecture in Cortical Bone and Ultrasound Transmission Velocity. *Clin Rheumatol*, 12 (3): 364-367.
 84. **Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC.** 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*, 245: 1074-1080.
 85. **King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, Wilson JW.** 2005. Reduced bone density in cystic fibrosis: Delta F508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J*, 25 (1): 54-61.
 86. **Konstan MW, Butler SM, Schidlow DV, Morgan WJ, Julius JR, Johnson CA.** 1999. Patterns of medical practice in cystic fibrosis. Use of therapies. Investigators and coordinators of the epidemiologic study of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 28: 248-254.
 87. **Kosch M, Hausberg M, Link T, Kemkes M, Barenbrock M, Dietl KH, Matzkies F, Rahn KH, Kisters K.** 2000. Measurement of skeletal status after renal transplantation by quantitative ultrasound. *Clin Nephrol*, 54 (1): 15-21.
 88. **Krieg MA, Cornuz J, Ruffieux C, Van Melle G, Büche D, Dambacher MA, Hans D, Hartl F, Häuselmann HJ, Kraenzlin M, Lippuner K, Neff M, Pancaldi P, Rizzoli R, Tanzi F, Theiler R, Tyndall A, Wimpfheimer C, Burckhardt P.** 2006. Prediction of hip fracture risk by quantitative ultrasound in more than 7000 Swiss women > or =70 years of age: comparison of three technologically different bone ultrasound devices in the SEMOF study. *J Bone Miner Res*, 21 (9): 1457-63.

-
89. **Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J.** 2001. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd*, 149: 807-818.
 90. **Kromeyer-Hauschild K, Zellner K, Jaeger U, Hoyer H.** 1999. Prevalence of overweight and obesity among school children in Jena (Germany). *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23 (11): 1143-50.
 91. **Landon C, Rosenfeld RG.** 1984. Short stature and pubertal delay in male adolescents with cystic fibrosis. Androgen treatment. *Am J Dis Child*, 138: 388–391.
 92. **Landon C, Rosenfeld RG.** 1987. Short stature and pubertal delay in cystic fibrosis. *Pediatrician*, 14 (4): 253-60.
 93. **Landsteiner K.** 1905. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie*, 16: 903-907.
 94. **Laursen EM, Molgaard C, Michaelsen KF, Koch C, Muller J.** 1999. Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood*, 81: 235-240.
 95. **Lee TW, Brownlee K, Conway SP, Denton M, Littlewood JM.** 2003. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*, 2 (1): 29-34.
 96. **Leonhardt H.** 1990. *Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen*. 8. Auflage. Georg-Thieme Verlag, Stuttgart.
 97. **Levy H, Kalish LA, Huntington I, Weller N, Gerard C, Silverman EK, Pier GB, Celedon JC, Weiss ST.** 2007. Inflammatory markers of lung disease in adult patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 42 (3): 256-62.
 98. **Lindemann H, Tümmler B, Dockter G.** 2004. *Mukoviszidose-Zystische Fibrose*. 4. Auflage. Georg-Thieme Verlag Stuttgart.
 99. **Mainz JG, Sauner D, Malich A, John S, Beyermann H, Mentzel HJ, Kaiser WA, Zintl F.** 2008. Cross-sectional study on bone density-related sonographic parameters in children with asthma: correlation to therapy with inhaled corticosteroids and disease severity. *J Bone Miner Metab*, 26 (5): 485-92.

-
100. **Malich A, Mainz J, John S, Vogt S, Beyermann H, Mentzel HJ, Wünsche K, Zintl F, Kaiser WA.** 2003. [Early results of ultrasound based calculation of broadband ultrasound attenuation and speed of sound in children and adolescents suffering from asthma]. Erste Ergebnisse der ultraschallbasierten Bestimmung der Knochendichte bei an Asthma bronchiale erkrankten Kindern. *Rofo*, 175 (3): 366-73.
 101. **Marshall D, Johnell O, Wedel H.** 1996. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*, 312: 1254-1259.
 102. **Martin RB.** 2000. Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone*, 26 (1): 1-6.
 103. **Mehta SS, Oz OK, Antich PP.** 1989. Bone elasticity and ultrasound velocity are affected by subtle changes in the organic matrix. *J Bone Miner Res*, 13: 114-121.
 104. **Mischler EH, Chesney PJ, Chesney RW, Mazess RB.** 1979. Demineralization in cystic fibrosis detected by direct photon absorptiometry. *Am J Dis Child*, 133 (6): 632-5.
 105. **Mortensen LA, Chan GM, Alder SC, Marshall BC.** 2000. Bone mineral status in prepubertal children with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 136 (5): 648-52.
 106. **Mulleman D, Legroux-Gerot I, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B, Cortet B.** 2002. Quantitative ultrasound of bone in male osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 13 (5): 388-93.
 107. **Mundy GR.** 1995. Bone remodeling. In: Mundy GR (ed) *Bone remodeling and its disorders*. Martin Dunitz Ltd, London, 1-11.
 108. **Niggemann B.** 1992. [Diagnosis of lung function in general practice]. *Monatsschr Kinderheilkd*, 140 (8): 45-57.
 109. **Njeh CF, Fuerst T, Diessel E, Genant HK.** 2001. Is quantitative ultrasound dependent on bone structure? A reflection. *Osteoporos Int*, 12(1): 1-15.
 110. **Noble BS, Reeve J.** 2000. Osteocyte function, osteocyte death and bone fracture resistance. *Mol Cell Endocrinol*, 159: 7-13.
 111. **Norstrom PO, Petersson U, Lporentzon R.** 1998. Type of physical activity, muscle strength and pubertal stage as determinants of bone mineral density and bone area in adolescent boys. *J Bone Miner Res*, 13: 1141-1148.
 112. **Oliveri B, Di Gregorio S, Parisi MS, Solis F, Mautalen C.** 2003. Is ultrasound of bone relevant for corticosteroid-treated patients? A comparative study with bone densitometry measured by DEXA. *Joint Bone Spine*, 70 (1): 46-51.

-
113. **Ontjes DA, Lark RK, Lester GE, Aris RM.** 2000. Vitamin D depletion and replacement in patients with cystic fibrosis. In: Norman A, Bouillon R. Vitamin D endocrine system: structural, biological, genetic and clinical aspects. Riverside, CA: Thomasset, University of California, 893–896.
 114. **Ott SM, Aitken ML.** 1998. Osteoporosis in patients with cystic fibrosis. *Clin Chest Med*, 19 (3): 555-67.
 115. **Palumbo C, Palazzini S, Marotti G.** 1990. Morphological study of intercellular junctions during osteocyte differentiation. *Bone*, 11 (6): 401-6.
 116. **Petley GW, Robins PA, Aindow JD.** 1995. Broadband ultrasonic attenuation: are current techniques inherently inaccurate? *Br J Radiol*, 68: 1212-4.
 117. **Pier GB.** 1985. Pulmonary disease associated with *P. aeruginosa* in cystic fibrosis current status of the host-bacterium interaction. *J Infect Dis*, 51: 575-580.
 118. **Ponteggia M, Ponteggia F, Di Cato L, Puxeddu A, Coaccioli S.** 2002. The usefulness of the quantitative ultrasound to diagnose glucocorticoids induced. Osteoporosis *Minerva Med*, 93 (6): 485-90.
 119. **Pressler T, Mansa B, Jensen T, Pedersen SS, Hoiby N, Koch C.** 1988. Increased IgG2 and IgG3 concentration is associated with advanced *Pseudomonas aeruginosa* infection and poor pulmonary function in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand*, 77 (4): 576-82.
 120. **Rauch F, Schönau E.** 2001. Changes in bone density during childhood and adolescence: An approach based on bone's biological organization. *J Bone Min Res*, 16: 597- 604.
 121. **Rochholz EL.** 1857. *Kinderlied und Kinderspiel aus der Schweiz.* Verlagsbuchhandlung J.J. Weber, Leipzig.
 122. **Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, Gatti D, Braggion C, James G, Adami S.** 2004. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone*, 35 (3): 771-6.
 123. **Rossini M, Viapiana O, Del Marco A, de Terlizzi F, Gatti D, Adami S.** 2007. Quantitative Ultrasound in Adults with Cystic Fibrosis: Correlation with Bone Mineral Density and Risk of Vertebral Fractures. *Calcif Tissue*, 80: 44-49.

-
124. **Roux C, Fournier B, Laugier P, Chappard C, Kolta S, Dougados M, Berger G.** 1996. Broadband Ultrasound Attenuation Imaging: A New Imaging Method in Osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 11 (8): 1112-1118.
 125. **Rubin CT, Lanyon LE.** 1984. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *J Bone Joint Surg Am*, 66 (3): 397-402.
 126. **Saarela T, Ristell J, Kauppila A, Koivisto M.** 2001. Effect of short term antenatal dexamethasone administration on type I collagen synthesis and degradation in preterm infants at birth. *Acta Paediatr*, 90: 921-925.
 127. **Santis G, Osborne L, Knight R, Hodson M.** 1990. Independent genetic determination of pancreatic and pulmonary status in cystic fibrosis. *Lancet*, 336: 1081-1084.
 128. **Schalamon J, Singer G, Schwantzer G, Nietosvaara Y.** 2004. Quantitative ultrasound assessment in children with fractures. *J Bone Miner Res*, 19 (8): 1276-9.
 129. **Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K.** 1999. *Anatomie*. 8. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
 130. **Schmitt-Grohe S, Naujoks C, Bargon J, Wagner TO, Schubert R, Hippe V, Zielen S.** 2005. Interleukin-8 in whole blood and clinical status in cystic fibrosis. *Cytokine*, 29 (1): 18-23.
 131. **Schmolke B.** 2001. [Laboratory diagnosis of osteoporosis]. *Orthopäde*, 30 (7): 425- 36.
 132. **Schulte FJ, Spranger J.** 1993. *Lehrbuch der Kinderheilkunde. Krankheiten der Verdauungs- und Bauchorgane*. 27. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 283-371.
 133. **Schönau E.** 1998. Problems of bone analysis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephro*, 12: 420-429.
 134. **Shwachman H, Kulczycki LL.** 1958. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five-to fourteen-year period. *Am J Dis Child*, 96 (1): 6-15.
 135. **Stead RJ, Hodson ME, Batten JC, Adams J, Jacobs HS.** 1987. Amenorrhoea in cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 26: 187-195.

-
136. **Stephenson A, Jamal S, Dowdell T, Pearce D, Corey M, Tullis E.** 2006. Prevalence of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis and their relationship to bone mineral density. *Chest*, 130 (2): 539-44.
137. **Stern M, Wiedemann B.** 2000. Tätigkeitsbereich 1999/2000 In: Qualitätssicherung Mukoviszidose: Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland. 1999. Herausgeber: Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen/Hannover.
138. **Stern M, Sens B, Wiedemann B, Busse O.** 2001. Tätigkeitsbericht 2001 In: Qualitätssicherung Mukoviszidose: Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2001. Herausgeber: Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen.
139. **Teitelbaum SL.** 2000. Bone resorption by osteoclasts. *Science*, 289 (5484): 1504-8.
140. **Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, Eiberg H, Mohr J, Kennedy D, Plavsic N.** 1985. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA Marker. *Science*, 230: 1054-1057.
141. **Ujhelyi R, Trerszl A, Vasarhelyi B, Holics K, Toth M, Arato A, Tulassay T, Tulassay Z, Szathmari M.** 2004. Bone mineral density and bone acquisition in children and young adults with cystic fibrosis: a follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 38 (4): 401-6.
142. **Vinton NE, Padman R, Davis M, Harcke HT.** 1999. Effects of *Pseudomonas* colonization on body composition and resting energy expenditure in children with cystic fibrosis. *J Parenteral Enteral Nutr*, 23 (4): 233-6.
143. **Waldeyer A, Mayet A.** 1993. *Anatomie des Menschen*. 16. Auflage, de Gruyter Verlag, Berlin.
144. **von Werder K, Schulz M.** 1991. Prophylaxe und Therapie der Osteoporose. Ein Leitfaden für die Praxis. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart, 71–78.
145. **Wendt B, Cornelius A, Otto R.** 1996. Diagnosis of osteoporosis with ultrasound densitometry of the calcaneus. 36 (1): 58-63.
146. **Wolf E, Kache J, Mayer Th, Schubert J, Kleditzsch J, Beer W, Hellinger J.** 1982. [Investigations into the maturation speed of osteons]. *Z Orthop*, 120: 650-656.

-
147. **Wünsche K, Wünsche B, Fähnrich H, Mentzel HJ, Vogt S, Abendroth K, Kaiser WA.** 2000. Ultrasound bone densitometry of the os calcis in children and adolescents. *Calcif Tissue Int*, 67: 349-355.
148. **Wuster C, Albanese C, De Aloysio D, Duboeuf F, Gambacciani M, Gonelli S, Glüer CC, Hans D, Joly J, Reginster JY, de Terlizzi F, Cadossi R.** 2000. Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity and discrimination power. *J Bone Miner Res*, 15: 1603-1614.
149. **Yung PS, Lai YM, Tung PY, Tsui HT, Wong CK, Hung VW, Qin L.** 2005. Effects of weight bearing and non-weight bearing exercises on bone properties using calcaneal quantitative ultrasound. *Br J Sports Med*, 39 (8): 547-5.

9 Anhang

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

OA Dr. med. Mainz, Prof. Dr. med. habil. H.J. Mentzel, PD Dr. med. A. Malich, Dr. med. D. Sauner, sowie alle Mitarbeitenden der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und der Pädiatrischen Radiologie der FSU Jena,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeit erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den

Daniela Ibrahim

Danksagung:

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. F. Zintl für die freundliche Überlassung des Themas und das Interesse an Fortgang und Abschluss der Arbeit.

Für die fachliche Unterstützung und konstruktive Kritik bedanke ich mich herzlich bei meinem Mentor Herrn OA Dr. med. J. Mainz, Oberarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Jena.

Zusätzlich möchte ich mich aufrichtig bei Herrn Prof. Dr. med. habil. H.J. Mentzel für seine tatkräftige Unterstützung und Hilfe bedanken, ebenso bei Herrn PD Dr. med. A. Malich.

Die Zusammen- und Bereitstellung der Daten wäre ohne die Mitarbeitenden der Klinik für Kinder und Jugendmedizin, sowie der Pädiatrischen Radiologie der FSU Jena kaum möglich gewesen, auch dafür mein Dank.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Verlobten, Herrn Dr. med. R. Langner für seine stetige Motivation und Unterstützung bedanken, ohne die die Arbeit nicht zum Abschluss gekommen wäre.

Abschließend gilt mein Dank meinen Eltern Herrn Drs. (Fru.A'dam) Dr. med. Ch.D. Ibrahim und Frau Apothekerin Christa Ibrahim, für Ihre anhaltende Fürsorge, Unterstützung und mentale Stärkung, ohne die das Studium der Humanmedizin und die Anfertigung der Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Meinem verstorbenen Vater Herrn Drs. Dr. med Ch.D. Ibrahim widme ich diese Arbeit.